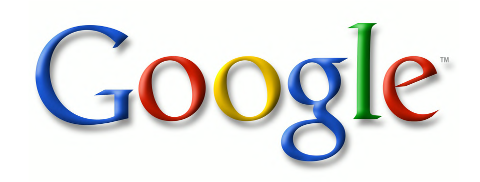





MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS







ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

TOME XV

CONDITIONS DE LA PUBLICATION

Les *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique* paraissent tous les deux mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT ANNUEL :

Paris, **24** fr. — Départements, **25** fr. — Union postale, **26** fr.

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

FONDÉES

Par J.-M. CHARCOT

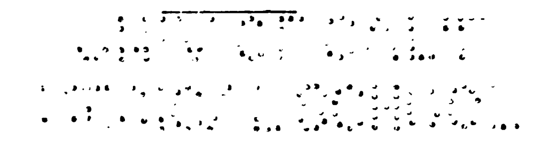
PUBLIÉES PAR MM.

GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE

Secrétaires de la rédaction : CH. ACHARD, R. WURTZ

1re SÉRIE. — TOME QUINZIÈME. — 1903

Contenant 12 planches en noir et en couleurs
et 47 figures dans le texte.



PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1903

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES HISTOLOGIQUES SUR LES GANGRÈNES GAZEUSES AIGUËS

PAR

G. LEGROS

(PLANCHES I ET II)

Les lésions histologiques des gangrènes gazeuses aiguës des chirurgiens, de la gangrène foudroyante de Maisonneuve sont actuellement encore inconnues, les traités classiques n'en font pas mention, ils semblent en général avoir admis les résultats des observations anatomo-pathologiques de Forgue : « L'infiltration sérogazeuse imbibe, ramollit et dissocie les fibres musculaires, mais sans désorganisation histologique, sans altération tissulaire, ainsi que nous avons pu nous en convaincre par des examens après inoculations expérimentales ».

Dans un travail antérieur consacré à la bactériologie de

la gangrène foudroyante[1], j'ai montré que cette affection pouvait être déterminée chez l'homme par des agents pathogènes essentiellement distincts : *aérobies* ou *anaérobies*. J'ai fait en détail l'exposé des recherches consécutives à la première observation publiée par moi en collaboration avec P. Lecène, d'un cas d'infection gangreneuse mortelle de l'homme réalisée par le bacille septique aérobie, et, simplement indiqué comme correspondant à la gangrène gazeuse de l'homme, la gangrène gazeuse du cobaye, affection expérimentale très facile à déterminer, réalisable par des espèces aérobies ou anaérobies en cultures pures, et caractérisée par la crépitation gazeuse envahissante, l'hypothermie, la mort rapide et par des lésions de myosite aiguë avec dégénérescence vitreuse ou cireuse ou dégénérescence de Zenker.

Je me propose de résumer ici les résultats des recherches histologiques consécutives aux recherches bactériologiques précitées.

Je consacrerai à l'affection expérimentale la partie principale de ce court exposé, elle est d'ailleurs l'équivalent de l'infection humaine dont elle réalise un type histologique à lésions *plus accentuées*, *plus étendues* et *plus constantes*.

Gangrène gazeuse du cobaye. — Je prendrai comme premier type de description la gangrène gazeuse du cobaye déterminée par le bacille septique aérobie : gangrène gazeuse suraiguë, tuant l'animal en vingt-quatre à quarante-huit heures au plus.

Inoculé au cobaye, réactif de choix, et dans certaines conditions favorisant l'infection, le bacille septique aérobie détermine, en cultures pures, tantôt une gangrène gazeuse à tendances envahissantes avec hypothermie progressivement accentuée jusqu'à la mort, tantôt une infection générale, sans lésions locales appréciables au point d'inoculation. La première de ces deux formes est la règle chez le cobaye adulte vigoureux, la seconde chez les jeunes sujets, les femelles pleines. Le cobaye adulte vigoureux de 500 à 600 grammes, inoculé dans les muscles de la cuisse avec 1/4 de centimètre

1. G. Legros, *Thèse*. Paris 1902 (C. Naud, éditeur).

cube de culture en bouillon de quarante-huit heures, offre, quinze à vingt heures après l'inoculation, des signes locaux et généraux manifestes mais non encore caractéristiques de l'infection en évolution. Il refuse la nourriture, est prostré, présente une accélération nette des battements du cœur, la cuisse inoculée est tuméfiée, indurée en masse, le membre en flexion ne touche pas le sol. Ce n'est guère que de la vingtième à la trentième heure qu'apparaissent nettement la crépitation gazeuse et l'hypothermie, elles vont dès lors en s'accentuant jusqu'à la mort, qui survient quarante à cinquante heures après l'inoculation. La crépitation gazeuse est souvent brusquement appréciable dans tout le membre une à deux heures après une exploration absolument négative. Il m'a paru souvent qu'un premier palper brutal favorisait cette apparition rapide.

La moindre pression sur le membre de l'animal est alors extrêmement douloureuse; suivant les cas, la palpation révèle une crépitation fine sous-cutanée, généralisée ou siégeant en un ou deux points isolés; d'autres fois, la crépitation est diffuse, le membre semble pris en bloc et l'on perçoit la crépitation des masses musculaires profondes, distincte de la crépitation sous-cutanée superficielle. Celle-ci, d'ailleurs, s'étend rapidement, les points isolés confluent, l'aine, la paroi abdominale sont envahies. L'animal est alors prostré dans un coin de sa cage, le poil hérissé, il pousse par intervalles un cri bref, est agité de secousses musculaires. La coloration d'abord blafarde des téguments se modifie au cours de cette évolution, des taches verdâtres apparaissent à la face externe de la cuisse, quelques points de sphacèle cutané laissent échapper un liquide rosé limpide, suintant goutte à goutte, mêlé de bulles gazeuses si l'on comprime la cuisse, et contenant en suspension des globules rouges et quelques bacilles.

La température suit une courbe descendante rapide, on note dans un cas, après vingt-quatre heures T. R. : 35°; après 32 heures, T. R. : 31° ; après 36 heures, T. R. : au-dessous de 30°. Mort à la 40e heure.

A la période ultime, la crépitation gazeuse est moins

nette, à la pression on perçoit une fluctuation manifeste, les muscles semblent parfois fondus sous l'enveloppe des téguments putréfiés. La mort survient dans le coma avec convulsions terminales. Chez les animaux autopsiés de suite après la mort, on constate les « désordres épouvantables » décrits par Pasteur dans la gangrène à vibrion septique du cobaye. Les muscles sont réduits en bouillie rougeâtre, fétide, baignant quelques groupes musculaires partiellement conservés, accolés au squelette. Les muscles abdominaux, d'un rouge foncé, sont infiltrés de sérosité limpide, citrine ou rosée, parfois d'un œdème gélatineux à fines bulles gazeuses.

La cavité abdominale contient quelques centimètres cubes de sérosité semblable à celle des parois, les viscères sont congestionnés sans lésions macroscopiques appréciables.

On observe également, chez le cobaye, des infections mortelles, avec, au point d'inoculation, peu de modifications apparentes dans la forme et le volume des groupes musculaires, mais ils sont décolorés, verdâtres, friables, et parfois des poches de sérosité gazeuse les dissocient profondément en suivant les aponévroses.

La sérosité coagule en masse par la chaleur, elle fourmille de bacilles mobiles au niveau des foyers de gangrène musculaire où elle donne l'aspect d'une véritable culture pure, elle en présente peu au niveau des régions distantes du point inoculé et quelquefois n'en montre pas sur les préparations directes quand elle est prélevée dans la cavité abdominale immédiatement après la mort. Par contre, toutes les cultures sont toujours positives.

Les lésions anatomiques réalisées par le bacille septique aérobie dans la gangrène gazeuse du cobaye sont des lésions de myosite suraiguë avec dégénérescence vitreuse ou cireuse ou dégénérescence de Zenker.

La dégénérescence cireuse est définie dans le traité classique de Cornil et Ranvier « un processus complexe, un véritable syndrome anatomique caractérisé essentiellement par une nécrose de coagulation spéciale du myoplasma (fibrilles striées) qui subit la transformation cireuse, et, accessoirement, par l'hyperplasie concomitante du sarco-

plasma (protoplasma non différencié auquel sont dévolus les rôles de nutrition, de défense et de régénération de l'organe. » (G. Durante.)

Dans la gangrène gazeuse suraiguë du cobaye la nécrose du myoplasma que subit la transformation cireuse est seule réalisée, l'hyperplasie du sarcoplasma n'apparaît pas, il semble qu'elle n'ait pas le temps de se produire en raison de la brutalité du processus destructeur; il n'y a guère plus de réaction des cellules migratrices que des cellules fixes.

Les lésions peuvent être observées sur tous les muscles de la cuisse inoculée, l'irrégularité de leur répartition est constante, l'aspect est le suivant :

Les fibres musculaires, sur les coupes longitudinales colorées par la méthode de Van Gieson (hématoxyline Delafield, fuchsine picriquée), présentent la désorganisation la plus profonde, elles apparaissent sous forme de tronçons de longueur inégale, à aspect de fuseaux, de cônes irrégulièrement tronqués, ou bien sont segmentées en disques étagés entre les parois du sarcolemme et dessinant encore le trajet longitudinal de la fibre. Ailleurs, deux fragments se regardent par une face concave, des débris à surface irrégulière et granuleuse, des masses déchiquetées et déjà en voie de désintégration granuleuse, subsistent seuls. Le sarcolemme s'adapte à la forme de ces éléments, il se rétrécit brusquement au-dessus et au-dessous d'eux, indiquant alors seul la direction de la fibre.

Les tronçons ainsi formés ont pour la plupart perdu leur striation longitudinale et transversale, il y a cependant des fibres à peu près intactes et rompues. Le bloc des fragments dégénérés est coloré en rouge orangé d'une manière inégale, les aspects les plus fréquemment réalisés sont ceux de la dégénérescence cireuse opaque (pl. I, fig. 1).

Autour de la cassure nette et aiguë des blocs cireux, entre les tronçons des fibres dégénérées, le colorant nucléaire de la méthode de Van Gieson accuse de fines traînées noirâtres qui engainent parfois des fragments entiers de fibres; les colorants spéciaux des bactéries, la méthode de Gram, permettent de reconnaître des amas de bacilles développés

au contact des fibres atteintes à la manière de véritables cultures.

Les réactions nucléaires de la fibre sont nulles, il n'y a de réactions de cellules migratrices qu'en quelques points très limités.

La désintégration granuleuse à ses divers stades accompagne la dégénérescence cireuse ou plutôt lui fait suite; on peut, au niveau des fibres qui en sont atteintes, imprégner par l'acide osmique de fines granulations graisseuses. Elle semble également pouvoir détruire d'emblée les fibres musculaires sans dégénérescence cireuse antérieure. Les coupes transversales rendent bien compte de l'irrégularité du processus destructeur, de son intensité, de ses relations avec l'englobement des fibres par les bactéries qui les envahissent une à une sous la gaine du sarcolemme; on ne trouve pas, par contre, de bacilles dans l'épaisseur même des blocs cireux, l'attaque de la fibre semble se faire par usure de dehors en dedans, sous la pullulation des germes pathogènes qui cultivent à sa surface. Telles sont les lésions histologiques de la gangrène gazeuse suraiguë du cobaye, mortelle en vingt-quatre à quarante heures, il faut lui opposer un second type qui n'est évidemment modifié que du fait de la fonction virulence ici moins accusée de l'agent pathogène. Je l'ai vu nettement réalisé par un bacille anaérobie isolé de l'eau de Seine [1] et classé depuis par Achalme [2] dans son groupe des bacilles anaérobies trypto-butyriques, sous-groupe du vibrion septique [3].

Ce bacille peut réaliser une gangrène gazeuse bénigne dont l'évolution est bien caractérisée trente heures environ après l'inoculation, puis qui persiste jusqu'au troisième jour en moyenne et décroît rapidement; au cinquième jour la

1. G. Legros, *loc. cit.*, pages 68 et suivantes.
2. P. Achalme, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, septembre 1902.
3. En prenant comme modèle de cette seconde forme de gangrène gazeuse celle que réalise un bacille anaérobie, je ne saurais trop insister sur ce fait, *que la fonction aérobie ou anaréobie est indifférente* et que toutes les espèces très distinctes que j'ai étudiées bactériologiquement sont susceptibles de produire des symptômes et des lésions identiques, chez le cobaye comme chez l'homme. La virulence de l'agent pathogène et la résistance du sujet créent seules les différentes modalités de l'affection.

crépitation gazeuse n'est plus perceptible, une eschare se forme le lendemain et il se fait une élimination limitée des parties nécrosées.

La symptomatologie de l'affection expérimentale est très distincte du premier type étudié, les lésions histologiques offrent des caractères également tranchés ; cette infection réalise en effet typiquement les deux éléments de la définition plus haut citée de la dégénérescence zenkérienne, nécrose du myoplasma, *hyperplasie du sarcoplasma.*

Deux périodes de l'infection expérimentale prêtent à des constatations histologiques particulièrement intéressantes. En sacrifiant le cobaye vers la cinquantième heure de l'évolution, on étudiera, coïncidant avec des lésions de dégénérescence zenkérienne étendue, les processus de réaction du sarcoplasma, d'autre part, au cinquième jour, on pourra observer l'évolution ultérieure de la dégénérescence zenkérienne (désintégration granuleuse, dégénérescence graisseuse) et le début de la régénération évoluant déjà au voisinage de foyers d'infection encore nettement persistants.

A la cinquantième heure de l'infection expérimentale, on trouve les mêmes altérations des fibres musculaires que dans le premier type décrit, mais celles-ci, *bordées par un sarcoplasma hyperplasié, offrent des réactions nucléaires* (*multiplication et hypertrophie*) *accusées*, enfin, les leucocytes affluent pour la lutte phagocytaire entre les fibres menacées (Pl. I, fig. 2). Cette affluence va jusqu'à masquer la solution de continuité des fibres, les tronçons cireux qui subsistent apparaissent comme étouffés sous la masse des leucocytes (Pl. I, fig. 3) ; en quelques points d'ailleurs, il ne s'agit déjà plus d'une phagocytose de défense, mais bien d'une élimination de débris nécrosés. Les hémorrhagies ne sont pas rares, on les voit le plus souvent nettement en rapport avec la rupture transversale complète d'une fibre partiellement ou complètement dégénérée et dont les deux extrémités rompues plongent au milieu des globules rouges.

Si l'on sacrifie l'animal en expérience, vers le cinquième jour, alors qu'a disparu depuis vingt-quatre heures le symptôme caractéristique de l'infection en évolution : la crépita-

tion gazeuse, on trouve encore dans les faisceaux musculaires les preuves évidentes de l'infection persistante : des fibres sont encore envahies par les bacilles gangreneux. On en voit quelques-unes en prolifération nucléaire intense, fragmentées et isolées dans des cavités artificielles sans doute créées entre elles et le sarcolemme par la distension gazeuse, des grappes de bactéries bien colorables, non englobées par les phagocytes les enveloppent, mais la réaction du sarcoplasma est intense, l'infection symptomatiquement terminée et la résistance de la fibre, donc sa reconstitution, probables.

Ailleurs, les fibres musculaires ont complètement disparu, une réparation cicatricielle s'effectue sous la forme d'une large bande conjonctive qui rétablit la continuité entre des faisceaux musculaires partiellement ou intégralement conservés. Le tissu conjonctif comble d'autres fois irrégulièrement les pertes de substance, empiète sur les fibres conservées qu'il enserre, ou, encore, sert de base d'implantation à des fibres musculaires jeunes se reconstituant par type embryonnaire et uniquement formées par des cellules individualisées.

La dégénérescence graisseuse est particulièrement accusée dans ces lésions plus anciennes, elle affecte souvent de petits groupes de fibres totalement transformées en tissu adipeux et montrant encore sur les coupes longitudinales le dessin moniliforme de la dégénérescence cireuse primitive. Enfin, cette transformation graisseuse coïncide encore avec des lésions d'atrophie en évolution manifeste, particulièrement nettes sur les coupes transversales. Les fibres apparaissent sous la forme de débris irréguliers, clairsemés au milieu de tissu cicatriciel et sans sarcoplasma apparent; cet aspect doit être distingué de celui que présentent les coupes transversales de fibres en voie de fissuration longitudinale, ce processus parfois remarquablement accentué sur certains points transforme alors un faisceau de fibres en un réseau à mailles ovales; il doit être d'ailleurs considéré, du fait du nombre excessif des divisions successives, comme devant aboutir également à l'atrophie (Pl. I, fig. 4).

Gangrène gazeuse de l'homme. — Le second type histologique de la gangrène gazeuse du cobaye est généralement superposable au type histologique de la gangrène gazeuse humaine, telle que m'ont permis de l'étudier les quelques cas observés. Tous deux présentent, en plus des altérations musculaires des lésions importantes des vaisseaux et ces lésions sont encore identiques.

Les lésions des muscles chez l'homme semblent toutefois *moins étendues*, *moins accentuées*, *moins constantes*, il ne s'agit d'ailleurs que d'une différence de degré, le caractère de ces lésions restant le même. Ce n'est, chez l'homme, qu'au niveau des lambeaux qui se sphacèlent après l'amputation ou en quelques points limités et rares qui ont servi de point de départ à l'infection que j'ai pu trouver les mêmes destructions complètes de tout un groupe de fibres; ce que l'on observe pour la plupart des masses musculaires c'est le premier degré des mêmes lésions très irrégulièrement réparties : l'hypertrophie simple des fibres avec multiplication des noyaux, la tuméfaction trouble et souvent l'aspect cireux se limitant au bord de la fibre, la partie moyenne restant intacte; enfin la dégénérescence Zenkérienne complète présente des aspects moins typiques, moins variés : fragmentation uniforme et presque régulière en disques superposés, rareté des aspects moniliformes, etc.

Une variété de dégénérescence spéciale distincte de la désintégration granuleuse présente ces stades successifs : hypertrophie et fragmentation des fibres en segments longitudinaux ondulés, disparition de la striation transversale, conservation très nette de la striation longitudinale puis, sans réaction du sarcoplasma, résorption graduelle des fibrilles qui de plus en plus déliées et rares n'occupent plus enfin que la partie centrale de la fibre ou même disparaissent complètement comme par une fonte progressive (Pl. II, fig. 1).

Aux lésions partielles des fibres correspondent des essais de réparation précoce, malgré l'infection en évolution ; dans la lésion spéciale que nous venons de signaler, il se fait une multiplication nucléaire sur les parties latérales de la fibre

qui se reconstitue, guidée ainsi à la fois par le sarcolemme et le mince faisceau de fibrilles centrales qui subsiste.

Sur les coupes transversales, au niveau des points limités ou la destruction est complète, on ne trouve plus, à la place des fibres, que les gaines vides, disposées en réseau ou contenant parfois encore des débris musculaires à peine reconnaissables, des leucocytes et des bactéries (Pl. I, fig. 6). Des fibres voisines apparaissent tantôt comme intégralement conservées, tantôt en état de dégénérescence cireuse, elles sont alors volumineuses et opaques, tantôt en voie de morcellement : des vacuoles apparaissent dans leur épaisseur, bordées d'un liséré rouge vif, puis confluent en fendant la fibre, ou la rongent en laissant au fragment cireux qui subsiste la forme parfois régulière d'un anneau ou d'un croissant (Pl. I, fig. 5).

La gangrène gazeuse de l'homme, en plus de ses lésions musculaires, présente, comme la gangrène gazeuse du cobaye (2e type), des lésions importantes des vaisseaux situés au contact des faisceaux musculaires les plus atteints; en ces points, l'endophlébite oblitérante est constante, de même que la destruction et la dégénérescence graisseuse des capillaires ; enfin, l'endartérite proliférante avec *mésartérite et état vacuolaire des fibres lisses* est excessivement fréquente. Cette dernière altération m'a paru absolument identique à celles qu'a décrites Rabé dans l'infection rhumatismale sous le nom d'état réticulaire et alvéolaire[1]. Si l'on rapproche ces lésions de certaines formes vacuolaires de la dégénérescence cireuse proprement dite (Pl. II, fig. 4 et 5) on serait tenté de trouver, dans ces lésions de la tunique moyenne, la dégénérescence des fibres lisses, homologue de la dégénérescence Zenkerienne des fibres striées.

1. *Presse médicale*, 15 sept. 1902.

(Mém. Legros)

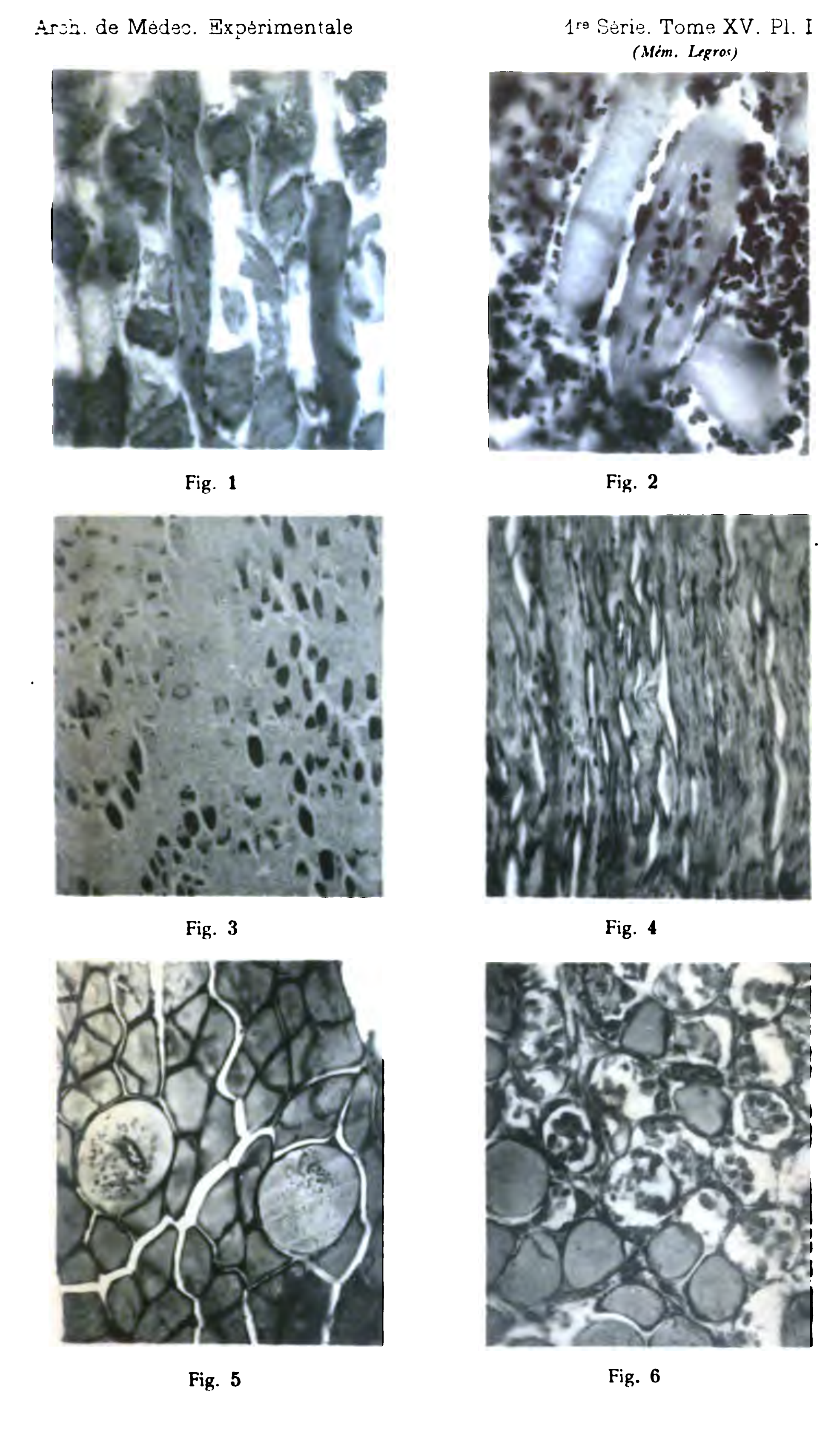


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

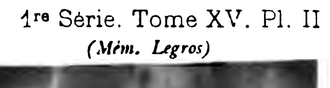




Fig. 1

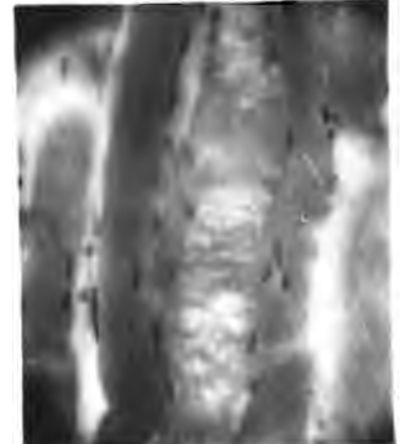


Fig. 2



Fig. 3

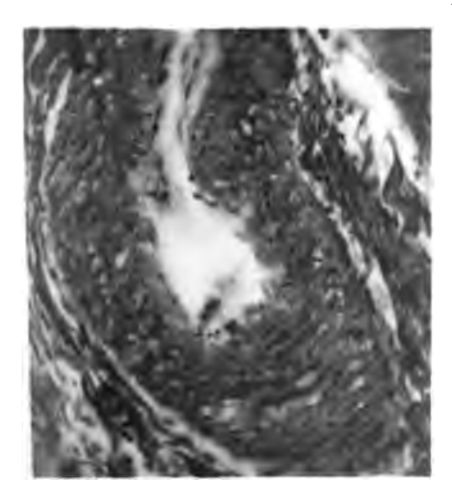


Fig. 4

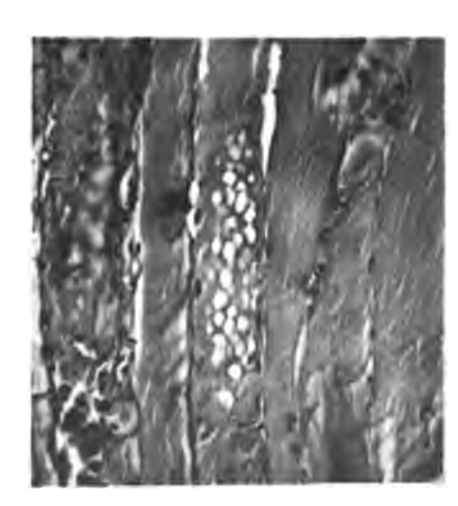


Fig. 5

EXPLICATION DES PLANCHES I ET II

Les préparations reproduites ont été colorées systématiquement par la méthode de van Gieson ou l'hématoxyline-orange G. Ces deux colorations étaient destinées à être combinées avec l'emploi de glaces Lumière orthochromatiques A et l'écran jaune (*solution saturée d'acide picrique*), pour l'obtention des clichés reproduits ci-dessous.

PLANCHE I

Fig. 1. — *Myosite suraiguë du cobaye à bacille septique aérobie.* Mort en 30 heures. Dégénérescence Zenkérienne typique, sans réactions du sarcoplasma ni des leucocytes — Van Gieson — Gr. : 200.

Fig. 2. — *Myosite aiguë du cobaye à bacille anaérobie.* Animal sacrifié à la 50e heure de l'infection expérimentale. Dégénérescence Zenckérienne avec réactions accentuées du sarcoplasma et des leucocytes. Hématoxyline orange G. Gr. : 450.

Fig. 3. — *Myosite aiguë du cobaye à bacille anaérobie.* Vue d'ensemble des fibres qui semblent étouffées sous l'afflux leucocytaire. Simple coloration à l'orange G, élective pour les fragments des fibres dégénérées. Gr. : 70.

Fig. 4. — *Myosite aiguë du cobaye à bacille anaérobie.* Animal sacrifié au 5e jour. Fibres en voie de fissuration longitudinale (processus atrophique). Van Gieson. Gr. : 200.

Fig. 5. — *Gangrène gazeuse aiguë de l'homme à bacille septique aérobie.* (Infection évoluant symptomatiquement depuis 48 heures.) Coupe transversale de fibres musculaires hypertrophiées. Deux fibres énormes et cireuses sont en voie de fragmentation. Van Gieson. Gr. : 200.

Fig. 6. — *Gangrène gazeuse aiguë de l'homme à bacille septique aérobie.* Degré beaucoup plus accentué des mêmes lésions. Quelques fibres sont complètement détruites, on ne trouve plus dans les gaines du sarcolemme que des débris cireux, des bactéries et des leucocytes. Même préparation. Même grossissement.

PLANCHE II

Fig. 1. — *Gangrène gazeuse aiguë de l'homme à bacille anaérobie.* (Infection évoluant symptomatiquement depuis 3 jours.) Coupe longitudinale de deux fibres (à droite et à gauche) en voie de dégénérescence spéciale distincte de la désintégration granuleuse : 1er stade caractérisé par l'hypertrophie, la fragmentation, la disparition de la striation transversale. A la partie moyenne, fibre à myoplasma nécrosé, à noyaux musculaires conservés et hypertrophiés. Van Gieson. Gr. : 200.

Fig. 2. — *Gangrène gazeuse aiguë de l'homme à bacille anaérobie.* Désintégration granuleuse d'une fibre hypertrophiée, comprise entre deux fibres, l'une à gauche normale, l'autre à droite, en voie de désintégration granuleuse d'emblée à sa partie inférieure. Van Gieson. Gr. : 200.

Fig. 3. — *Gangrène gazeuse de l'homme à bacille septique aérobie.* Altérations vasculaires au voisinage des fibres détruites. A la partie inférieure de la figure, artère présentant des lésions d'endartérite et de *mésartérite avec état vacuolaire;* en haut, artériole avec endartérite proliférante. Van Gieson. Gr. : 70.

Fig. 4. — *Gangrène gazeuse de l'homme à bacille septique aérobie.* Les mêmes lésions de mésartérite avec état vacuolaire. Gr. : 200.

Fig. 5. — *Gangrène gazeuse de l'homme à bacille septique aérobie.* Dégénérescence cireuse de fibres striées. La partie moyenne de la figure est occupée par une fibre en dégénérescence cireuse à aspect vacuolaire spécial. Rapprocher cet aspect de celui de la figure précédente dans une artère (état vacuolaire des fibres lisses de la tunique moyenne). Van Gieson. Gr. : 200.

II

ÉTUDE SUR LES CYTOTOXINES RÉNALES

PAR MM.

J. ALBARRAN et Léon BERNARD

On sait que Metchnikoff a donné le nom de *cytotoxines* à des poisons d'origine cellulaire ayant une toxicité élective, spécifique en quelque sorte, pour les cellules mêmes dont ils tirent leur origine. L'étude de ces cytotoxines a d'abord été poursuivie pour les cellules qui vivent à l'état isolé dans l'organisme, comme les cellules du sang. Puis elle a été appliquée aux cellules vivant agencées sous forme de tissus, telles que les cellules nerveuses, les cellules hépatiques, les cellules surrénales, enfin les cellules rénales. La question des cytotoxines rénales, ou néphrotoxines, est encore très controversée; aussi ne nous a-t-il pas paru inutile de lui apporter la contribution de nos recherches personnelles.

On a cherché à mettre en évidence l'existence de néphrotoxines par trois procédés différents : 1° en injectant à un animal de la substance rénale provenant d'un animal de même espèce ou d'une autre espèce ; 2° en injectant à un animal, d'espèce *A*, du sérum sanguin provenant d'un animal d'espèce *B*, inoculé lui-même avec la substance rénale d'un animal d'espèce *A ;* 3° en liant un uretère d'un animal, ce qui amène la résorption de substance rénale, qui confère au sang des propriétés néphrotoxiques. Nous avons fait des expériences réalisant ces trois méthodes.

1° *Injection de substance rénale. Toxicité du parenchyme rénal.* — Tous les auteurs qui se sont préoccupés de déterminer la toxicité des organes ont noté la haute toxicité du

parenchyme rénal. Mais jusqu'ici peu d'entre eux ont recherché les lésions provoquées par les injections de rein, en particulier les lésions rénales de l'animal inoculé.

Ramond et Hulot [1] ont étudié les reins de cobayes, auxquels ils injectaient tous les quinze jours un rein de cobaye pendant quatre mois : « La lésion est parcellaire ; à côté d'îlots absolument sains, on observe quelques tubuli dont la lumière est agrandie, l'épithélium abrasé, se colorant mal, et souvent réduit à un simple revêtement cubique. Il n'y a point de réaction glomérulaire ni conjonctive. Le foie n'offre aucune modification pathologique. »

Castaigne et Rathery [2] ont injecté des reins de cobaye à des lapins, par la voie péritonéale. Ils ont trouvé que l'injection de deux reins tue l'animal dans les vingt-quatre heures, et que l'injection d'un seul rein amène la mort en un à vingt jours avec des phénomènes toxiques (convulsions, adynamie, amaigrissement). Ces phénomènes sont encore plus marqués lorsque les injections sont répétées chez le même animal à quelques jours d'intervalle. Enfin, l'albuminurie témoigne de l'altération du rein. Celle-ci est ainsi décrite par ces auteurs : les lésions siègent par îlots, plus ou moins nombreux et importants selon le nombre d'injections qui ont été pratiquées ; dans ces îlots de tubuli altérés, les cellules paraissent claires. « C'est autour du noyau, le plus souvent, parfois immédiatement sous la bordure en brosse, que la lésion semble débuter ; souvent cette lésion n'existe que sur une ou deux cellules du tube. Elle consiste essentiellement en ce fait que les granulations se font plus rares, semblent se fondre, disparaître, ne laissant à leur place qu'un espace vide à peine comblé par un réseau extrêmement ténu. L'aspect de ces tubes est alors caractéristique ; chaque cellule constituante paraît divisée en deux portions : l'une interne, vivement colorée en rouge, c'est la bordure en brosse, l'autre externe, formée par la membrane basale à

1. Ramond et Hulot, Dégénérescences expérimentales spéciales du foie et des reins d'origine cytolytique (*Soc. de Biol.*, 21 déc. 1901).

2. Castaigne et Rathery, Toxicité de la substance rénale et néphrotoxines (*Presse médicale*, 13 août 1902).

laquelle restent accolées quelques granulations, sous forme d'une bande mince à contours déchiquetés, présentant une épaisseur variable, suivant le degré de l'altération cellulaire, et se perdant insensiblement dans la zone incolore centrale, dépourvue de toute granulation. Dans cette zone existent des noyaux, soit très vivement colorés, soit au contraire à peine estompés, et pouvant même faire tout à fait défaut. » Castaigne et Rathery donnent à cette lésion le nom de « cytolyse protoplasmique », et ils pensent qu'elle est la marque anatomique particulière du processus destructif cytotoxique au niveau du rein.

Nous avons également injecté des reins de cobaye à des lapins en suivant la technique suivante : les reins sont prélevés sur des cobayes qu'on vient de tuer par saignée ; ils sont broyés avec du sable, puis additionnés de sérum physiologique avec les précautions d'asepsie indispensables ; par le repos, le sable et les parties insolubles de la macération se séparent rapidement d'un liquide jaune, opaque, qui surnage, et que l'on injecte immédiatement. Nous avons ainsi pu vérifier la toxicité élevée du parenchyme rénal.

L'injection sous-cutanée de deux reins de cobaye pour 1 000 grammes de lapin amène la mort en trois jours ; à la dose moitié moindre, la mort survient en quatre jours ; on observe parfois des convulsions ; l'amaigrissement est constant. A l'autopsie, on note l'œdème de la paroi abdominale ; dans le foie, des zones marbrées blanches ou violacées ; dans les reins, un certain degré de mollesse et de décoloration blanchâtre par taches situées dans le cortex.

Si l'on injecte des doses moindres, l'animal survit, et on peut ainsi répéter les injections ; mais jamais la dose n'arrive à être élevée : nous n'avons pas pu dépasser, par inoculations répétées de sept en sept jours, la dose totale d'un rein et demi de cobaye pour 1 000 de lapin ; la mort arrête la série d'inoculations. Dans ces cas on observe parfois des décollements importants de la paroi abdominale. L'amaigrissement est considérable. A l'autopsie, les reins sont augmentés de volume ; ils présentent, plus apparentes, des taches blanchâtres dans la substance corticale.

Cette haute toxicité du parenchyme rénal apparaît encore mieux par un autre moyen : c'est lorsque de la substance rénale est inoculée à des lapins ayant subi la néphrectomie. On sait que l'ablation d'un seul rein ne tue pas les animaux ; ceux-ci survivent des mois à l'opération. Au contraire, lorsque à un lapin privé d'un rein on injecte des reins de lapin, la mort survient : dans un cas l'inoculation répétée deux fois à un jour d'intervalle d'un demi-rein de lapin a amené la mort quelques heures après la dernière injection; l'urine recueillie dans la vessie était albumineuse.

Ces résultats ont été aussi observés par Castaigne et Rathery.

De même la mort, provoquée par la néphrectomie double, est hâtée par les injections de rein. Dans les conditions normales, cette opération amène la mort en deux ou trois jours (moyenne de sept expériences). Lorsque à des lapins néphrectomisés on injecte des reins de lapin, aussitôt après les avoir recueillis (à la dose d'un rein p. 1 000, répétée deux jours de suite), la mort survient en 36 à 48 heures. Nous devons ajouter que la mort est avancée dans les mêmes délais par l'injection de sérum du sang de la veine rénale, au lieu de substance rénale.

Ces résultats, très intéressants au point de vue de l'étude de la toxicité du parenchyme rénal, ne sont guère en faveur, disons-le en passant, de l'opothérapie rénale, et expliquent peut-être certains mécomptes de la clinique humaine.

Passons maintenant à l'étude des lésions des reins des animaux inoculés avec la substance rénale.

On y découvre des lésions d'importance variable : sur les reins qui proviennent d'animaux, qui n'ont reçu qu'une seule dose, les lésions sont minimes; dans quelques tubes, les cellules sont déformées, le protoplasma est clair et granuleux, les noyaux sont petits, opaques. Fait très important à notre sens, on trouve également des lésions dans le foie; elles ne sont d'ailleurs pas plus considérables que dans le rein, mais pas moins non plus : elles consistent dans un certain degré de dégénérescence graisseuse des cellules, localisée dans les espaces péri-sus-hépatiques; c'est exactement la lésion que

Ramond et Hulot ont rencontrée sur des foies d'animaux inoculés avec du parenchyme hépatique.

Sur les reins d'animaux soumis à des injections répétées, les lésions sont un peu moins minimes, un peu moins parcellaires : elles consistent encore dans la fonte du protoplasma des cellules, qui prennent un aspect clair. Ici quelques lobules entiers offrent cette apparence. Mais là encore le foie présente des lésions également plus importantes : la dégénérescence cellulaire est plus étendue, et plus marquée.

Chez un lapin ayant subi 4 inoculations successives, représentant une dose totale d'un demi-rein de lapin p. 1 000, nous avons observé des lésions de fonte protoplasmique généralisée dans le rein; le foie présentait également des lésions extrêmement étendues de vacuolisation cellulaire.

La coexistence des lésions hépatiques et rénales avait ébranlé, dans la notion de notre esprit, la spécificité des lésions rénales, si peu considérables d'ailleurs, déterminées par les injections de rein; nous fûmes ainsi conduits à inoculer des lapins avec du foie de cobaye, et à étudier chez ces animaux leur foie et leurs reins. La toxicité du parenchyme hépatique est très élevée aussi : la mort survient de 2 à 5 jours après l'injection au lapin d'un tiers de foie de cobaye. Les lésions du foie ne nous ont pas paru plus accentuées ici qu'avec les injections de rein; congestion capillaire intertrabéculaire, dégénérescence cellulaire peu marquée autour des espaces péri-sushépatiques; dans un cas, où l'animal avait présenté une vaste suppuration souscutanée, le foie présentait des lésions d'infection : leucocytose disséminée et en nodules.

Par contre, le rein présentait, au même degré et au même état, les lésions de cytolyse protoplasmique signalées plus haut. Rien ne permettrait de distinguer les coupes de rein provenant d'animaux injectés avec du foie et d'animaux injectés avec du rein. Et ces lésions, qui sont de même nature, sont en outre extrêmement disséminées et peu marquées.

Pour conclure, nous dirons que la toxicité du parenchyme rénal est très élevée; mais que le rein ne nous paraît pas

réagir d'une manière spécifique aux injections de rein d'un animal d'autre espèce; les lésions qu'il présente sont peu marquées et banales; elles se rencontrent à la suite d'inoculations diverses, de parenchyme hépatique en particulier; on peut même les rencontrer sur les reins provenant d'animaux considérés comme normaux. C'est ainsi que nous possédons des préparations de reins ayant simplement subi la décapsulation, où l'on rencontre aussi dans certains lobules des lésions cellulaires absolument semblables. Ces lésions ne sont ni assez profondes, ni assez particulières pour qu'on puisse leur attribuer une signification importante et spécifique.

2° *Sérum néphrotoxique.* — C'est cette méthode qui a suscité le plus grand nombre de travaux. Elle n'est qu'une application particulière de la méthode générale de Bordet pour la fabrication des sérums cytotoxiques. Celle-ci consiste dans la pratique suivante : on injecte des cellules particulières d'un animal d'espèce *A* à un animal d'espèce *B*; le sérum du sang de cet animal *B* acquiert de ce fait des propriétés spécifiquement toxiques pour les cellules particulières originelles d'un autre animal de l'espèce *A*.

Lindemann[1], le premier, a cherché à réaliser un sérum néphrotoxique en injectant à des cobayes des reins de lapin; il a obtenu ainsi un sérum très actif, déterminant des lésions profondes des épithéliums rénaux.

Schultze[2], au contraire, en injectant des reins de cobaye à des lapins, n'a pas pu obtenir de sérum néphrotoxique; le sérum des animaux inoculés était tout à fait inactif.

Nefedieff[3] a repris ensuite ces deux séries d'expériences. Le sérum de lapins, préparés par l'injection de reins de cobaye, est toxique pour cet animal : l'injection de 10 centimètres cubes de sérum par kilogramme d'animal est mortelle. Localement elle provoque une albuminurie très légère qui répond à des lésions constatées à l'autopsie : congestion des capillaires et des glomérules; tuméfaction des cellules épi-

1. LINDEMANN. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, février 1900.
2. SCHULTZE. *Deut. Med. Wochensch*, 1900, n° 27.
3. NEFEDIEFF. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, janvier 1901.

théliales, plus ou moins granuleuses et détruites dans quelques tubes. Cette action, si faible qu'elle soit, est spécifique, d'après Néfédieff, car le sérum de lapin normal, injecté aux mêmes doses, ne possède aucune toxicité générale ni locale pour le cobaye. Le sérum de cobaye, injecté avec des reins de lapins, ne présente au contraire, vis-à-vis de ces derniers animaux, que des propriétés néphrotoxiques extrêmement faibles, encore plus faibles que celles qu'on observe dans les expériences inverses. D'après Néfédieff, la faible puissance de ces sérums néphrotoxiques tient à ce qu'on ne peut injecter aux animaux une quantité de substance rénale suffisante ; car ces animaux supportent mal les injections. Nous connaissons, en effet, la haute toxicité du parenchyme rénal.

Bierry[1] a continué les expériences de Néfédieff en opérant du chien au lapin, et a abouti à des conclusions positives, que sa courte notice ne permet guère de contrôler.

Castaigne et Rathery[2] ont réalisé deux genres de sérums néphrotoxiques; un sérum autonéphrotoxique, obtenu de la manière suivante : ils injectent à un lapin, qui vient de subir une néphrectomie unilatérale, le rein enlevé ; et le sérum sanguin de ce lapin est injecté quelques jours après à un autre lapin; — et un sérum hétéronéphrotoxique, préparé en recueillant le sérum de lapins injectés avec des reins de cobaye.

Le sérum autonéphrotoxique leur a paru posséder une certaine activité ; il détermine ces mêmes lésions de cytolyse protoplasmique périnucléaire, que nous avons déjà citées; mais ici les lésions se voient à un degré moindre que sur les reins des animaux injectés avec du parenchyme rénal; il en est de même des lésions provoquées par le sérum hétéronéphrotoxique, dont l'activité leur paraît cependant prouvée par : 1° la mort de deux des animaux ; 2° l'albuminurie : 3° la diminution constante du poids; 4° les lésions histologiques mêmes du rein.

Nous avons fait des expériences sur le même sujet. Dans

1. Bierry. Sérum néphrotoxique, *Acad. des Sc.*, mai 1901.
2. Castaigne et Rathery, *loc. cit.*

une première série d'expériences nous avons étudié le sérum de lapins injectés avec des reins de cobayes. Nous insisterons d'abord sur les difficultés de poursuivre ces expériences, en raison de la toxicité du parenchyme rénal. On perd beaucoup de lapins avant de pouvoir en garder un qui ait reçu assez d'injections de reins de cobaye pour qu'on puisse espérer une certaine activité de son sérum. Nous ne parlerons que d'un lapin, à qui nous avons pu injecter quatre reins de cobaye en quatre fois à sept jours d'intervalle. Le sérum sanguin de cet animal, recueilli neuf jours après la dernière inoculation, a été injecté sous la peau de cinq cobayes. A la dose de 3 centimètres cubes p. 100, il a amené la mort en 24 heures; à celle de 1,5 p. 100, en 48 heures, les deux cobayes tués par l'injection ont eu, en outre, de l'œdème sous-cutané et de la congestion de tous les viscères abdominaux. Aux doses de 0,5 à 1 centimètre cube p. 100, l'animal a survécu, présentant de l'amaigrissement avec 1 centimètre cube et aucunement avec 0,5 cc.

La toxicité de ce sérum, incontestable, n'est cependant pas très élevée, puisqu'il faut des doses relativement fortes pour tuer le cobaye.

Quant à sa toxicité spéciale pour le rein, elle nous a paru minime : les reins des deux cobayes morts spontanément, comme ceux de l'un des cobayes qui avaient survécu et que nous avons sacrifié deux jours après l'injection, présentaient seulement quelques lésions peu importantes et disséminées de vacuolisation cellulaire.

Dans la prévision que ce sérum donnerait des lésions rénales, nous avons préparé un autre lapin avec des injections de foie, pour comparer l'action sur le rein de son sérum avec celle du sérum précédent. Ce lapin reçut en quatre fois 40 grammes de foie de cobaye et fut traité dans les mêmes conditions que le lapin injecté avec du rein. Son sérum fut inoculé à 3 cobayes aux doses de 3 centimètres cubes, 1 centimètre cube et 0,5 centimètre cube p. 100. Ces trois animaux survécurent; le premier fut sacrifié : ses reins présentaient les lésions banales de vacuolisation, même plutôt un peu plus accentuées.

Devant la difficulté de préparer convenablement des lapins en vue d'obtenir un sérum néphrotoxique, devant les résultats peu encourageants que nous donnait celui-ci, nous avons pensé qu'il était sans doute préférable de s'adresser, pour la confection du sérum, à des animaux d'espèce très différente. Cette pratique a en effet réussi pour la fabrication d'autres sérums cytotoxiques, et avait donné à l'un de nous un sérum surrénotoxique[1] très actif. Nous avons donc adopté la même technique que dans ces expériences, injectant des reins de cobaye à des canards, et recueillant le sérum sanguin de ces canards, pour l'injecter à des cobayes.

Les canards supportent mal ces injections, mais mieux que les lapins. Le maximum qu'ils nous ont paru tolérer est la dose de dix reins de cobaye en une seule injection ; au-dessus de cette dose, la mort est fatale. Lorsqu'on répète cette dose, et même une dose moitié moindre, de sept en sept jours, sur le même canard, celui-ci commence par n'en pas ressentir d'effet; puis à partir de la quatrième injection, il maigrit très rapidement et meurt. C'est donc après la troisième ou quatrième injection qu'il faut saigner l'animal, sans attendre davantage. Nos injections ont toujours été intrapéritonéales; et la saignée était pratiquée à la jugulaire.

C'est trois semaines après la dernière injection que le sérum nous a paru devenir le plus actif. Mais cette activité n'est jamais considérable, ni par sa haute toxicité générale, ni par sa toxicité spécifique rénale, pour le cobaye : lorsqu'on n'en inocule qu'une seule dose, même relativement élevée (2 centim. cubes p. 100), jamais l'animal ne meurt. Il maigrit légèrement et semble malade dans les 24 à 48 heures qui suivent l'injection ; puis il se rétablit et augmente de poids. A dose moindre, le cobaye ne présente en général ni amaigrissement, ni aucun symptôme morbide.

Au contraire, les injections répétées à deux ou trois reprises amènent parfois la mort; mais, fait curieux, nous n'avons observé la mort que de cobayes injectés avec des sérums provenant de canards différents ; les cobayes, injectés

1. Bigart et L. Bernard. Sérum surrénotoxique (*Soc. de Biol.*, 16 févr. 1901).

deux fois avec du sérum provenant de deux saignées différentes du même canard, ont résisté, même lorsque les doses étaient plus fortes que lors de sérums provenant de canards différents.

Les cobayes ont de l'albuminurie avant de mourir, et ils maigrissent ; ils sont morts 24 heures après la dernière injection, qui était toujours sous-cutanée. L'autopsie ne révélait que de la congestion des viscères abdominaux ; les reins rouges, congestionnés, n'étaient pas augmentés de poids. Les lésions qu'ils présentent au microscope sont toutes du même type : elles consistent dans de la congestion et des lésions épithéliales réparties dans certains lobules; ceux-ci possèdent des tubes, dont l'aspect clair frappe de suite; il est dû à une vacuolisation des cellules épithéliales, gonflées, et dont le protoplasma a perdu ses granulations; quand la lésion est moins avancée, on voit bien qu'elle débute autour du noyau, comme l'ont décrit Castaigne et Rathery. Ces lésions sont extrêmement minimes et rares chez les cobayes, même morts spontanément, qui n'ont reçu que deux faibles doses de sérum (1 centim. cube p. 100, en deux fois); elles sont un peu plus marquées avec la dose de 2 centimètres cubes en deux fois (p. 100), et plus généralisées à la dose de 4 centimètres cubes p. 100 en deux fois. Comme on le voit, la lésion rénale varie en raison de la dose du sérum, mais nécessite, pour être marquée, une dose véritablement élevée de ce sérum. Il ne semble donc pas que l'affinité toxique de ce sérum pour le rein soit extrêmement puissante.

Elle n'est sans doute guère spécifique non plus; car, lorsqu'on examine le foie de ces cobayes tués par le sérum, on y découvre des lésions, et des lésions de même ordre que les lésions rénales : congestion, tuméfaction claire et vacuolisation des cellules hépatiques, surtout autour des espaces péri-sus-hépatiques.

Il semble donc que les lésions rénales, comme les lésions hépatiques, ne soient que la conséquence de l'action toxique générale du sérum; celle-ci est d'ailleurs de notion courante, de même que l'albuminurie déterminée par l'injection de sérums de sangs quelconques.

Mais les lésions rénales ne nous paraissent ni assez spéciales, ni assez électives, ni assez profondes, pour qu'on puisse leur attribuer d'une manière certaine une valeur spécifique.

Cette notion est confirmée encore par l'examen des cobayes, bien plus nombreux, que ne tue pas le sérum des canards.

Dans nos expériences les cobayes, qui ont survécu, ont reçu soit des injections répétées de sérum puisé chez le même canard, soit une seule injection de sérum. Nous avons sacrifié quelques-uns de ces animaux, pour examiner leurs reins; ceux-ci nous ont paru dans un état d'intégrité parfait, sauf dans un cas où existaient quelques lésions de vacuolisation épithéliale, disséminées.

De tout ce qui précède, il résulte que nous n'avons pu obtenir un sérum doué de propriétés néphrotoxiques spécifiques évidentes. On peut faire un sérum d'une certaine toxicité en injectant des reins d'un animal à un animal d'espèce différente; mais cette toxicité, toujours peu élevée, semble ne provoquer au niveau du rein que quelques lésions peu marquées et peu différentes de celles qu'engendreraient d'autres substances toxiques. Nous ne pensons pas que la théorie générale des sérums cytotoxiques ait intérêt à retenir des résultats aussi peu concluants que ceux-là. A coup sûr ils sont loin d'avoir la valeur de ceux, très démonstratifs, que l'un de nous a pu observer avec les glandes surrénales. D'ailleurs les résultats s'accordent parfaitement, quant aux faits, avec ceux de Castaigne et Rathery, et avec ceux de Néfédieff qui, comme nous, n'ont constaté que des lésions peu marquées et du même type anatomique; l'interprétation seule diffère : car si ces auteurs pensent pouvoir considérer ces altérations comme une preuve de la spécificité toxique des sérums qui les déterminent, il nous est impossible de nous rallier à cette manière de voir.

3° *Sang des animaux soumis à une ligature uretérale.* — Nous rapporterons ici des expériences dont les résultats auraient les conséquences pratiques les plus importantes s'ils étaient confirmés; mais les expériences de contrôle que

nous avons entreprises ne concluent guère en ce sens : Néfédieff lie un uretère chez deux lapins ; les animaux continuent à se bien porter. Vingt et un jours après l'opération chez l'un, quarante et un jours chez l'autre, il pratique une saignée carotidienne ; et le sérum du sang ainsi recueilli est inoculé par voie intra-veineuse à des lapins, à la dose de 4 centimètres cubes p. 1 000 pour le premier, à celle de 5 centimètres cubes pour le second ; pour chaque sérum, deux lapins sont inoculés. Les quatre lapins inoculés présentèrent de l'albuminurie pendant trois ou quatre jours après l'injection. L'un des deux lapins ayant reçu 5 centimètres cubes (p. kilo) de sérum, est sacrifié sept jours après l'injection, et ses reins sont examinés : « L'examen microscopique a révélé de très profondes lésions dans toutes les parties de l'organe. Les vaisseaux des glomérules, et surtout les capillaires des espaces interstitiels, étaient fortement hyperémiés. L'épithélium des tubes contournés était soit nécrosé, et dans ces cas il remplissait les tubes sous forme de cylindres ; soit vacuolisé, et alors des noyaux manquaient totalement ; ou bien ils étaient considérablement modifiés : ces noyaux avaient une forme irrégulière et étaient comme ratatinés. L'épithélium des tubes droits était moins altéré. Cependant dans certains de ces tubes on voyait une masse informe composée de cellules épithéliales complètement détruites. On rencontrait très souvent dans les espaces interstitiels une accumulation de cellules rondes, entourant de tous côtés les tubes contournés, dont quelques-uns étaient presque normaux, ou très peu modifiés. En général, toutes les modifications avaient le caractère de celles que l'on trouve dans l'inflammation diffuse des reins ; c'est ce qui explique la présence de la grande quantité d'albumine dans les urines. »

Sans répéter cet examen, Néfédieff n'hésite pas à attribuer ces altérations imprévues à ce fait que « la ligature d'un uretère rend possible la pénétration dans la circulation de certaines substances spécifiques qui se trouvaient auparavant dans les cellules propres du rein. C'est ainsi que se trouve créée la propriété néphrotoxique du sérum des animaux dont un des uretères est lié ».

Nous ferons d'abord observer que les reins d'un seul lapin ont été examinés, sur les quatre qui ont été expérimentés; et que cela est peut être insuffisant pour généraliser les résultats de cet unique examen. Ensuite, une objection plus grave se présente à l'esprit : si le sérum des animaux ligaturés d'un côté acquiert des qualités néphrotoxiques, celles-ci doivent se manifester sur le rein opposé par des lésions au moins aussi importantes que celles que le sérum engendre sur d'autres lapins injectés avec lui. Or, si l'on consulte les protocoles d'expérience de Néfédieff, on note que ni à l'œil nu, ni au microscope, le rein opposé ne présentait de lésions. Cette contradiction flagrante nous engageait à répéter cette expérience, d'autant que cette notion de lésions du rein opposé provoquées par la ligature d'un uretère était ensuite reproduite dans des expériences d'autres auteurs.

Bertenson[1] constate, au cours d'hydronéphroses expérimentales, des lésions complexes du rein non ligaturé : hypertrophie et hyperplasie cellulaire d'une part, et d'autre part quelques lésions régressives témoignant d'un certain degré de néphrite.

Castaigne et Rathery[2] font une ligature unilatérale de l'uretère chez quinze lapins : « Cinq moururent entre le deuxième et le quinzième jour; et un autre fut sacrifié sept jours après la ligature, alors qu'il était évident que les accidents devenaient menaçants et allaient entraîner la mort. La statistique donne donc le chiffre énorme d'une mortalité de 40 p. 100. » D'après ces auteurs les accidents d'ordre urémique, comme la mort, sont dus aux lésions de l'autre rein, qui relèvent de cette cytolyse protoplasmique, spécifique de la cytotoxicité rénale. Nous avouons ne pas pouvoir comprendre ces résultats; car, en dehors de rares accidents opératoires facilement reconnaissables, infectieux ou autres, nous avons toujours conservé un temps extrêmement long les très nombreux animaux auxquels nous avons

1. BERTENSON. Contribution à l'anatomie pathologique de l'hydronéphrose expérimentale (*Bobn. Gaz. Botk.* 1900).

2. CASTAIGNE et RATHERY. Lésions expérimentales du rein (*Arch. de méd. expérim.*, septembre 1902). — Néphrites primitivement unilatérales et lésions consécutives de l'autre rein (*Semaine médicale*, 20 août 1902).

pratiqué la ligature d'un uretère. Tant dans les expériences entreprises depuis la lecture des résultats de Néfédieff, qu'au cours d'anciennes expériences que l'un de nous a eu l'occasion de poursuivre à plusieurs reprises depuis 1889, il ne nous a jamais été donné d'observer chez les animaux ainsi traités (chien, lapin) de phénomènes urémiques; Straus et Germont n'en avaient pas davantage signalé; les faits de la clinique humaine protestent également contre ces faits, que contredit la tolérance parfaite des individus atteints d'hydronéphrose unilatérale. Nous avons cependant tenu à examiner les reins opposés des chiens ou des lapins qui avaient subi la ligature d'un uretère : nous y avons reconnu l'aspect des glomérules et des cellules épithéliales en hypertrophie compensatrice, décrit par l'un de nous[1]; il existait aussi de la congestion qui amena, dans un cas, de l'hémorrhagie; enfin sur des animaux ayant vécu un très long temps (un chien mort après huit mois), il peut exister un certain degré de sclérose; mais jamais nous n'avons constaté les lésions dégénératives rénales (vacuolisation, plasmolyse) des intoxications. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point dans un autre travail; nous nous contenterons de rapporter ici les résultats des deux expériences que nous avons faites en nous plaçant chaque fois exactement dans les conditions indiquées par Néfédieff, sauf que, loin de nous contenter d'un seul examen, nous avons sacrifié les quatre lapins ligaturés et les huit lapins injectés, pour examiner leurs reins.

La première expérience a été négative pour le lapin sacrifié vingt et un jours après la ligature : le rein opposé était sain; le sérum sanguin du lapin ligaturé, injecté dans les veines de deux lapins, n'avait provoqué chez ceux-ci aucune lésion rénale. Nous ne retiendrons pas quelques lésions d'abrasion cellulaire, observées chez l'un d'entre eux, et, qu'avec Castaigne et Rathery nous considérons comme des altérations de fixation.

Dans notre deuxième expérience, le rein opposé à la ligature, l'animal étant encore sacrifié vingt et un jours après celle-ci, était normal. Par contre, les reins des lapins inoculés avec le sérum du lapin ligaturé, présentaient

quelques altérations disséminées de vacuolisation cellulaire, analogue à la plasmolyse de Castaigne et Rathery. Le contraste entre l'intégrité du rein opposé et la lésion, d'ailleurs très peu marquée, des reins des deux lapins injectés empêche d'attribuer toute valeur particulière à cette dernière. Ajoutons que cette plasmolyse, insignifiante chez le lapin sacrifié deux jours après l'injection de sérum, était plus accusée chez l'autre lapin injecté de la même dose de sérum (4 centimètres cubes p. 1 000) et sacrifié onze jours après.

Passons maintenant aux lapins ligaturés dont le sang a été recueilli quarante et un jours après la ligature urétérale. Dans notre première expérience, les altérations du rein opposé à la ligature comme celles des reins des lapins inoculés avec le sérum du ligaturé (à la dose de 5 centimètres cubes p. 1 000) sont tout à fait frappantes; elles sont d'une intensité et de caractères bien différents des lésions, dont nous avons parlé jusqu'ici : le rein opposé à la ligature présente des lobules entiers où les cellules sont tuméfiées, troubles, avec de fines granulations espacées entre elles; leurs contours sont indistincts; à un degré plus avancé les cellules fusionnées tombent dans la lumière du tube; elles s'y réduisent en une fine poussière, qui constitue de véritables cylindres; cette lésion, dont on peut saisir le développement et l'étendue dans les zones labyrinthiques, occupe encore les tubes droits, où l'on retrouve des cylindres granuleux. Nous avons sacrifié les deux lapins injectés avec le sérum sanguin du précédent, l'un trois jours après l'injection, l'autre huit jours après. Les reins du premier présentaient des lésions de même ordre que le rein opposé du ligaturé, mais encore bien plus marquées : on y constate de la congestion des glomérules, dont quelques-uns sont partiellement détruits par ces hémorrhagies; quant aux tubes contournés, leurs cellules ont subi la tuméfaction trouble, et une dégénération qui amène la formation de cylindres colloïdes plus ou moins vacuolisés, que l'on voit très abondants sur les coupes; des lobules entiers sont détruits; il s'agit là d'une lésion hautement individualisée et qui ne peut prêter à discussion. Elle n'est pourtant pas définitive, car nous

avons sacrifié, huit jours après l'injection, l'autre lapin inoculé de manière identique, et ses reins ne présentaient que des lésions très minimes de ses épithéliums.

Pourtant ces résultats, des plus nets, devaient être démentis par la seconde expérience. Celle-ci fut répétée dans des conditions identiques à la première. Cette fois, tant le rein opposé à la ligature de l'animal opéré que les reins des lapins inoculés avec le sang de celui-ci, se montrèrent dans un état d'intégrité parfait : dans les reins des lapins inoculés nous avons vu quelques cellules épithéliales claires; mais vraiment cette lésion était trop insignifiante pour pouvoir être retenue.

Si nous résumons notre double expérience, nous aboutissons au tableau suivant :

	EXPÉRIENCE I	EXPÉRIENCE II
Ligature de 21 jours.		
Rein opposé.	Normal.	Normal.
Reins des lapins injectés. n° 1.	Normal.	Lésions insignifiantes.
Reins des lapins injectés. n° 2.	Normal.	Lésions minimes.
	A	B
Ligature de 41 jours.	C	D
Rein opposé.	Néphr. épithéliale.	Normal.
Reins des lapins injectés. n° 1.	Id.	Normal.
Reins des lapins injectés. n° 2.	Lésions minimes.	Normal.

Comme on le voit, sur les quatre expériences, une seule semble positive (exp. C); dans les trois autres, il n'existe pas de lésions rénales; celles que montre l'expérience B sont non seulement insignifiantes, mais encore annihilées par l'intégrité du rein opposé de l'animal ligaturé. Si nous cherchons la conclusion, qui résulte de ces diverses recherches, nous voyons que d'une part les expériences anciennes, corroborées par trois de nos expériences actuelles, montrant que lorsqu'on pratique la ligature aseptique de l'uretère chez un animal, on ne détermine pas dans le rein du côté

opposé, des lésions épithéliales dégénératives. D'autre part, une de mes quatre expériences, confirmant ce qu'a vu Néfédieff, montre dans le rein opposé au rein ligaturé des lésions évidentes de néphrite ; et le sang de cet animal possède des propriétés néphrotoxiques certaines.

Sans essayer une explication de ces résultats contradictoires qui ne pourrait être étagé sur un raisonnement convaincant, nous pensons qu'il convient, dans l'état actuel des choses, de garder une extrême réserve dans leur interprétation. De nouvelles recherches sont nécessaires.

La notion la plus claire qui se dégage de l'ensemble de ces faits est celle de la toxicité élevée du parenchyme rénal. C'est elle, peut-être, qui empêche de pouvoir réaliser la production de cytotoxines rénales ; mais, quelle que soit l'exactitude de cette hypothèse, il nous paraît qu'à coup sûr les expériences ne sont guère démonstratives, qui ont tenté de mettre en lumière l'activité spécifique de ces poisons : ni par l'injection directe de substance rénale, ni par l'emploi de sérum du sang d'animaux inoculés avec cette substance, ni par celui du sang d'animaux chez lesquels la ligature urétérale entraînerait la résorption de poisons rénaux, on ne peut provoquer sur le rein de lésions, dont les caractères, la constance, l'électivité et l'étendue soient de nature à rendre évidente leur action spécifique sur la cellule rénale. Ces lésions sont exceptionnellement de peu d'importance, le plus souvent nulles ou peu marquées, toujours banales et non localisées exclusivement au rein. Nous ne pensons pas qu'on puisse conclure des documents réunis actuellement sur cette question, et particulièrement de ceux que nous apportons, qu'il existe des cytotoxines d'origine rénale à affinité spécifique pour la cellule rénale.

III

A PROPOS DE L'OSTÉOPATHIE PALUSTRE

SUR UN CAS DE TROPHONÉVROSE OSSIFIANTE DES EXTRÉMITÉS CHEZ UN PALUDÉEN

PAR

M. TROUSSAINT

Médecin major de 1re classe.

(PLANCHE III)

Le domaine des suites éloignées de l'intoxication palustre va s'accroissant chaque jour à mesure que les observations se multiplient, serrées de plus près, grâce au contrôle microscopique qui nous permet de rattacher à leur véritable cause des faits autrefois inexplicables.

L'admirable découverte de Laveran, dont nous n'avons pu encore mesurer toute la portée, nous permet de concevoir aujourd'hui le poison palustre fonction de la vie d'un parasite portant son action sur les différents systèmes organiques dont aucun n'échappe à ses atteintes.

Celles-ci sont faites pour surprendre les cliniciens, même familiarisés avec le paludisme, qui ne demandent pas systématiquement à l'examen du sang la clef des bizarreries symptomatiques observées.

Nous puisons cette conviction dans une pratique de quatre années à la tête d'un des plus importants services de clinique coloniale en France, service où il nous a été donné de voir plus de 5 000 paludéens venus de toutes nos colonies.

On comprendra combien il importe, dans un semblable



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

milieu, de se dégager de l'ambiance et de soumettre à tous les éléments de contrôle les faits observés, de façon à ne pas attribuer au paludisme les accidents qui lui sont étrangers, comme aussi de ne point laisser échapper les manifestations cliniques anormales de la malaria.

Pour être impaludé, le malade n'échappe pas, en effet, aux autres causes morbigènes, et il y aurait même à ce propos un intéressant chapitre à écrire sur le prétendu antagonisme de la malaria avec certaines diathèses. Mais ces causes créent chez lui des hybridités morbides dont la nature est souvent démêlée par la présence de l'hématozoaire dans la circulation périphérique, ce qui permet de faire la part de l'intoxication antérieure ou actuellement associée. Mais où l'erreur devient possible, c'est en présence des accidents à longue portée, syndromes tardifs d'altérations organiques définitives non justiciables du traitement spécifique par cela même que l'action parasitaire toxigène initiale qui les a produites est éteinte depuis un temps plus ou moins long. Ici, comme dans la syphilis, le palustre, parce qu'impaludé, est exposé à subir les conséquences éloignées de son infection spécifique, et là l'examen du sang peut n'être d'aucun secours. Néanmoins l'absence de l'amibe de Laveran, celle du pigment sanguin libre, et des leucocytes mélanifères qui suffisent à caractériser la malaria en dehors des périodes actives de destruction globulaire, n'autorisent pas à rejeter le rapport de cause à effet entre le paludisme et certains accidents anormaux lorsque l'anamnèse établit nettement la filiation des phénomènes.

Au nombre des syndromes tardifs, il en est un particulièrement rare qui frappe le squelette. On l'a décrit sous le nom d'ostéopathie palustre mais son histoire est loin d'être faite. Nous en possédons deux observations. Dans la première il a revêtu la forme clinique d'une véritable trophonévrose ossifiante des extrémités portant son action sur les mains et les pieds, entraînant des malformations visibles aux mains, inappréciables à la vue aux pieds, suffisantes à faire du malade un véritable infirme. Ainsi que l'indique la dénomination ci-dessus, c'est le squelette des extrémités qui

est atteint au niveau de la diaphyse, les épiphyses sont intactes et le processus morbide a respecté partout les articulations, à l'inverse de ce qui se rencontre dans le rhumatisme chronique déformant comme le montrent les épreuves radiographiques comparatives ci-jointes, sans lesquelles il eût été presque impossible de déterminer le siège exact des lésions.

Dans cette observation, les accidents ostéopathiques sont survenus à une époque relativement peu éloignée du début de l'intoxication malarienne, dix-huit mois environ; ils ont paru consécutifs à des troubles du côté du système nerveux périphérique (polynévrite) et nous les rangeons pour cela dans la catégorie des trophonévroses d'origine toxique. Comme on le verra plus loin, les altérations symétriques et simultanées du squelette se sont installées sans fracas, sans poussées inflammatoires locales bien douloureuses à l'encontre de celles relevées chez un second paludéen, où le processus ostéopathique a revêtu les allures de l'ostéo-périostite aiguë très douloureuse frappant non plus simultanément mais successivement, la diaphyse du troisième métacarpien gauche, le cinquième métatarsien du même côté, l'épiphyse du tibia droit au niveau du tubercule de Gerdy et la diaphyse péronéale droite. Ce dernier malade, dont l'observation est encore en cours, rentrerait dans la catégorie des ostéopathies signalées dans le paludisme par les auteurs italiens (Moscato), à cette différence près que chez lui, pas plus que chez le précédent, nous n'avons remarqué ni suppuration, ni tendance à la suppuration, mais bien un processus de néoformation osseuse, ainsi que l'ont prouvé les épreuves radiographiques.

Il semble résulter de ce qui précède que les altérations du squelette chez les paludéens peuvent emprunter le masque des lésions d'ordre trophique, ou bien l'aspect des poussées ostéopériostiques aiguës.

Nous nous contenterons, dans la présente note, de retracer l'histoire du premier de nos malades, réservant celle du second pour une étude ultérieure plus complète de cette question encore peu connue, et dans l'espoir aussi de glaner,

peut-être quelques observations du même genre au hasard de la clinique.

O..., artificier au 38e régiment d'artillerie, âgé de 25 ans, entre dans notre service, à l'hôpital militaire de Marseille le 15 juillet 1901, rapatrié de Madagascar, avec le diagnostic :

Myélite infectieuse d'origine paludéenne, caractérisée par de la parésie, des troubles de la sensibilité, principalement sous l'épiderme plantaire, par des troubles nerveux (exagération du réflexe rotulien, par des troubles trophiques, etc.). Traitement : hydrothérapie, teinture de noix vomique, révulsifs, antipyrine et quinine, etc.

Les antécédents héréditaires sont négatifs. Cultivateur de profession, O... s'est toujours bien porté depuis son arrivée au corps jusqu'au jour de son départ pour Madagascar. On ne relève chez lui ni alcoolisme, ni intoxication d'aucune sorte en dehors du paludisme — pas trace de syphilis — point de maladie infectieuse : fièvre typhoïde, scarlatine, rougeole, diphtérie, rhumatismes.

Embarqué le 18 février 1900 à destination de Madagascar, il débarque à Diégo-Suarez le 11 mars suivant.

En avril 1900, première atteinte de paludisme, type quotidien, peu grave, 3 jours de durée, cède à la quinine.

En mai, un accès violent isolé. En juillet, troisième atteinte peu grave, quelques accès irréguliers.

De juillet 1900 à avril 1901, O... jouit d'une santé relativement bonne ; à cette époque il commence à souffrir du membre inférieur gauche, il éprouve de la difficulté à marcher, au réveil, mais peut néanmoins continuer son service très bénin, les douleurs s'atténuant par l'exercice. En mai, la situation s'aggrave, le malade est envoyé à l'ambulance, le talon gauche devient le siège d'une tuméfaction douloureuse s'étendant jusqu'au-dessous des malléoles ; peu après des phénomènes analogues étaient notés au talon droit en même temps que survenaient des troubles de la motilité et de la sensibilité du côté des membres inférieurs, caractérisés par de la faiblesse, de la douleur, l'impossibilité de se tenir debout. Il n'y aurait pas eu de troubles du côté des réservoirs. Dès cette époque, O... remarqua le refroidissement et l'aspect bleuâtre des orteils coïncidant avec l'amincissement de la peau et une sudation locale inaccoutumée.

Rapatrié à la fin de juin, le malade débarque à Marseille le 15 juillet et est apporté dans notre service. La situation est alors la suivante :

L'état général est médiocre, O... à l'aspect cachectique, le teint terreux, les fonctions digestives sont languissantes. Le foie et la rate sont augmentés de volume. Pas de diarrhée. Le cœur est indemne, pas d'œdème des extrémités ; les seuls troubles circulatoires consistent dans la pâleur et le refroidissement des pieds lorsque le malade est couché, dans la cyanose des mêmes régions, si on lui fait prendre la station

debout. On note, en même temps, l'amincissement de la peau et une sudation exagérée constante des extrémités inférieures.

La musculature générale est assez bien conservée aux bras, au tronc, à l'abdomen et aux cuisses; il n'en est pas de même aux deux jambes qui attirent l'attention par leur maigreur; les saillies musculaires des jumeaux sont affaissées, le relief du jambier et des extenseurs fait place à un méplat. Le réflexe rotulien n'est pas aboli. Pas de douleurs spontanées, mais la pression sur le trajet des gros troncs nerveux des jambes provoque une vive souffrance, le tronc du sciatique est indolent. La motilité est intéressée, O... ne peut marcher sans aide et encore avec la plus grande peine, il fait quelques pas et lance les pieds en steppant, la pression sur les talons est douloureuse.

L'examen des urines est négatif : celui du sang ne démontre pas la présence des hématozoaires, mais bien l'existence du pigment libre et de leucocytes mélanifères.

Le diagnostic de névrite périphérique d'origine palustre s'imposait en l'absence d'exploration électrique confirmative. Notre outillage électrique ne nous permettait pas, à cette époque, de rechercher les diverses réactions caractéristiques comme nous avons pu le faire plus tard. Hâtons-nous d'ajouter que les résultats obtenus ultérieurement par ce mode d'exploration permettent de croire qu'ils devaient être semblables au moment de l'entrée du malade.

De juillet à septembre, la situation resta sensiblement la même localement. L'état général s'améliora sous l'influence du traitement tonique, mais nous fûmes frappé d'assister à deux reprises différentes, à un mois d'intervalle (16 août et 19 septembre), à des poussées inflammatoires au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil gauche, qui cédaient rapidement à une médication banale sans laisser de trace. A partir de septembre la marche se fait avec plus de facilité, les forces reparaissent dans les jambes dont les muscles réagissent mieux et sont moins sensibles à la pression. La douleur persiste cependant toujours aux talons, comme les troubles trophiques aux pieds.

En décembre 1901, O... attira notre attention sur une plaque érythémateuse survenue depuis la veille à la face dorsale de la première phalange de l'index droit. Cette plaque avait tout l'aspect d'une engelure, et comme il faisait froid à ce moment, je la considérai comme telle; elle était, en effet, sus-jacente à un léger gonflement des tissus et devenait prurigineuse par la chaleur. Les jours suivants, le même phénomène apparut sur les 3e, 4e et 5e doigts de la même main et au même niveau. Au lieu de rétrocéder, le gonflement s'accentua peu à peu dans les jours suivants, donnant aux doigts un aspect fusiforme marqué, surtout au niveau des articulations phalango-phalanginiennes. Mais, fait intéressant, les mouvements de celles-ci étaient indolores, bien que gênés par la tuméfaction des tissus.

Dans les quinze jours suivants, des accidents semblables se développèrent au niveau de l'articulation phalango-phalanginienne de l'auriculaire gauche, et de l'articulation de la phalangine avec la phalangette de l'annulaire du même côté. Le médius et l i ndex restèrent indemnes

Le siège, la persistance, l'indolence de ces phénomènes, rapprochés de ce que j'avais observé à deux reprises au gros orteil, me firent penser à du rhumatisme évoluant d'une façon bâtarde sur un terrain préparé par le paludisme. Il ne me vint pas alors à l'esprit que j'assistais à l'évolution de troubles trophiques spéciaux, d'autant que les radiographies prises deux mois plus tard (du 18 mars 1902) ne montraient pas d'altérations bien nettes du squelette, tout au plus sur l'auriculaire et l'annulaire droits apercevait-on un léger gonflement de la première phalange.

O... fut envoyé à Amélie-les-Bains le 15 avril 1902, avec le diagnostic : *rhumatisme chronique chez un palustre.* — Il en revint le 1er juin avec le diagnostic : *rhumatisme fibreux.* Son état était le même qu'au départ, avec cette différence cependant qu'un fait nouveau frappa mon attention, à savoir : l'amincissement de la peau des mains, et une transpiration constante et abondante empêchant le malade de toucher quoi que ce soit sans le mouiller. Même roideur indolente des jointures, même gonflement des doigts. Je ne pouvais conserver de doutes sur la nature de ces accidents que j'avais vus éclore sans que le malade eût manifesté de douleurs dans les membres supérieurs ou accusé des troubles quelconques de la sensibilité, élancements, fourmillements, etc.

De nouvelles épreuves radiographiques me permirent, le 2 juin, de constater la présence sur la diaphyse des phalanges de l'index, du médius, de l'annulaire et de l'auriculaire de poussées ostéophytiques en rapport avec le gonflement fusiforme des doigts; l'intégrité des articulations apparaissait du même coup, expliquant l'indolence des mouvements (voir fig. 1, pl. III). Même observation fut faite à la main gauche : annulaire et auriculaire. Je fus ainsi amené à rapporter les douleurs ressenties sous les talons à un processus ostéogénique analogue, et la radiographie confirma mon hypothèse. Comme on peut le voir sur la figure 2 (pl. III), un véritable ergot osseux existe sous chaque calcanéum en même temps qu'il y a des traces d'ossification surajoutée à la partie postérieure de la poulie astragalienne.

La figure 3 (pl. III) montre l'état des doigts en septembre 1902, onze mois après le début des accidents. Il nous a paru intéressant de placer à côté de ces diverses figures une photographie des deux mains (fig. 4, pl. III); nous avons pu comparer une radiographie des déformations produites sur la main dans un cas de rhumatisme chronique déformant, il est aisé de s'y rendre compte que les altérations sont, dans ce dernier cas, exclusivement articulaires, les jetées ostéophytiques se font aux dépens des épiphyses, laissant les diaphyses intactes.

A l'heure actuelle la situation ne s'est en rien modifiée. O... est un infirme incapable de marcher sans le secours de cannes, non seulement en raison de la faiblesse musculaire des jambes, mais surtout à cause des douleurs provoquées sous les talons par la station debout. De plus, il est malhabile de ses mains, dont les jointures fonctionnent difficilement et dont la moiteur constante imprègne tout ce qu'il touche. La longue durée des accidents, leur persistance intégrale ont fait considérer ce malade comme incurable et il a été l'objet d'une proposition pour une pension de retraite.

L'examen clinique a été complété par l'exploration électrique qui nous a fourni les résultats suivants :

L'excitabilité faradique des nerfs est diminuée pour les deux membres supérieurs et les deux membres inférieurs. Le nerf radial et le nerf tibial postérieur ne sont pas excités.

L'excitabilité faradique des muscles est diminuée en général.

L'excitabilité galvanique des muscles est augmentée. Les secousses obtenues ont toujours été brèves — on n'a pas observé de secousses lentes, ondulantes.

L'excitabilité galvanique des nerfs est diminuée, surtout pour le radial et le tibial postérieur.

Conclusion : Réaction de dégénérescence partielle.

Diagnostic : Névrite périphérique.

L'électrodiagnostic confirme donc le diagnostic clinique.

Ajoutons, pour terminer, que malgré les affirmations très nettes du malade, le traitement spécifique intensif a été institué contre la syphilis. Il est resté sans résultat, non plus d'ailleurs que les diverses médications ou méthodes de traitement mises en œuvre pour améliorer cette situation déplorable. Quinquina, arsenic, révulsifs, bains sulfureux, bains de vapeur, électricité sous tous ses modes, cure thermale, etc.

N'y aura-t-il pas lieu, dans l'avenir, de songer à une intervention chirurgicale destinée à abraser les productions osseuses sous-calcanéennes et rendre ainsi la station debout et la marche possibles? Je crois que c'est là une éventualité à envisager, mais pas avant d'avoir la certitude que le processus ostéogénique a pris fin, pour ne pas être exposé à une récidive.

IV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU BROMHYDRATE NEUTRE DE QUININE

(2e MÉMOIRE[1])

PAR

M. le Dr E. MAUREL

VIII

ACTION DU CHLORHYDRATE DE QUININE SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DE NOTRE SANG

Ces recherches, faites en 1891, ont été communiquées, en 1892, à la Société de médecine de Toulouse, et furent résumées ainsi qu'il suit devant cette société.

Ces expériences ont été faites aux doses décroissantes de 4 grammes, 1 gramme, 0gr,25, 0gr,166, 0gr,10, 0gr,060, 0g,033 et 0gr,02 pour 100 grammes de notre sang, Elles ont été faites en me servant du procédé de l'immersion [2] et en utilisant les lames à deux champs qui, mieux que tout autre procédé, permettent de mettre dans les mêmes conditions la préparation d'expérience et la préparation témoin. Les résultats ont été les suivants :

1° Au titre de 4 grammes pour 100 grammes de sang, le chlorhydrate de quinine tue instantanément nos leucocytes

1. Voir *Archives de médecine expérimentale*, novembre 1902.
2. *Archives de médecine expérimentale*, mars 1895.

et altère nos hématies. Ces deux éléments sont en même temps rapidement détruits ;

2° Les résultats restent sensiblement les mêmes au titre de 1 gramme pour 100 grammes de sang;

3° Il est même probable qu'au moins en ce qui concerne les leucocytes, ce résultat pourrait être obtenu avec une quantité beaucoup moindre, puisque déjà au titre de 0gr,25, ces éléments prennent immédiatement la forme sphérique, n'ont guère que des déformations sur place et ne survivent pas plus d'une heure. Quant aux hématies elles paraissent bien conservées ;

4° Au titre de 0gr,166, les leucocytes ont immédiatement une grande tendance à la forme sphérique. Ils n'ont guère que des déformations sur place ; mais ils résistent encore quelques heures. Leur évolution est très activée ;

5° De même qu'au titre de 0gr,25, à ce dernier titre de 0gr,166, ainsi du reste qu'aux titres moins élevés, les hématies sont toujours bien conservées, au moins en ce qui concerne leur forme, leur couleur et leur consistance;

6° Au titre de 0gr.10 pour 100 grammes de sang, les leucocytes ont encore une tendance marquée à la forme sphérique. Leurs déplacements sont moins rapides que dans le champ témoin, et ont lieu à l'aide de projections moins étendues. Mais ils ont vécu au moins 6 heures ;

7° Au titre de 0gr,066, quoique moins marquée, la tendance à la forme sphérique est encore des plus nettes, mais la survie des leucocytes a été au moins de 12 heures. De plus, cette expérience a fait constater ce fait important que les températures très élevées rendent nos leucocytes plus sensibles au chlorhydrate de quinine. Je vais revenir sur cette question ;

8° Au titre de 0gr,033, on observe encore la tendance à la forme sphérique. Les déplacements ont lieu, mais sont toujours plus lents, et avec des projections moins étendues ;

9° Enfin, au titre de 0gr,02, quoique moins marquée, on trouve encore la même tendance à la forme sphérique. Les leucocytes s'étalent moins et leurs déplacements sont plus lents. Leur évolution est également activée, mais elle s'achève;

10° A partir de titre de 0gr,25 et sous l'influence des titres moins élevés, j'ai étudié l'action des diverses températures, et les résultats sont les suivants.

Les températures sous-normales, au-dessous de 36° [1], d'une manière générale, nous le savions, diminuent l'activité de nos leucocytes, et l'action de la quinine, dans ces conditions, s'ajoute à celle de la température pour rendre les leucocytes encore moins actifs et augmenter leur tendance à la forme sphérique.

Les températures sous-fébriles 38° à 39°, au contraire, augmentent leur énergie. Tel leucocyte qui était rendu immobile sous l'influence d'une quantité donnée de quinine à la température de 37°, reprendra un peu de sa mobilité, si on porte la température à 38° et 39° et peut-être à 40°.

Mais, au contraire, les températures plus élevées, celles qui par elles-mêmes ont de la tendance à donner la forme sphérique aux leucocytes, ajoutent leur action à celle de la quinine pour conduire le leucocyte à la forme sphérique et à l'immobilité.

Cette action est réciproque. D'une part, en effet, des quantités de quinine qui sont insuffisantes pour donner la forme sphérique aux leucocytes à la température normale, peuvent donner cette forme aux leucocytes aux températures de 43° et 42° qui, par elles-mêmes, sont insuffisantes à la donner, et qui même correspondent au maximum d'activité de ces éléments chez nous; et, d autre part, tandis qu'il faut dépasser ces températures de 43°, pour que nos leucocytes perdent de leur activité, quand les températures agissent seules, en y ajoutant, au contraire, l'action de la quinine, on voit leur activité diminuer d'une manière sensible même avant 42°, et cela, bien entendu, avec des doses de quinine insuffisantes pour modifier par elles-mêmes cette activité ;

11° Enfin, je dois ajouter qu'aucune de ces doses, même les plus élevées, c'est-à-dire celles qui non seulement ont tué, mais même ont rapidement desagrégé les leucocytes, n'ont produit de dépôt de fibrine.

1. Action des températures prolongées sur les leucocytes, quatrième fascicule des recherches expérimentales sur les leucocytes. Doin, Paris, 1891.

Tel est le résumé des expériences faites sur notre sang. Comme on le voit, ne serait-ce qu'au point de vue purement expérimental, elles me paraissent déjà présenter quelque intérêt. Mais, de plus, on le verra dans la suite, elles pourraient en présenter aussi au double point de vue de la thérapeutique et de la toxicologie; néanmoins, avant de les examiner à ces deux points de vue, il me paraît indispensable de faire suivre leur exposé de quelques réflexions.

1° Ces expériences ont été faites avec le chlorhydrate, tandis que celles sur le sang du lapin, avec lesquelles il y a un véritable intérêt à les comparer, l'ont été avec le bromhydrate neutre, qui est sensiblement moins riche en quinine. Le chlorhydrate en contient 80 p. 100 environ et le bromhydrate neutre seulement 60 p. 100, soit une différence d'un quart. Or, ainsi que les expériences comparatives faites avec ces deux sels sur la grenouille permettent déjà de le supposer, il se pourrait que les éléments figurés de notre sang fussent plus résistants au bromhydrate qu'au chlorhydrate ;

2° Toutefois, malgré cette différence probable dans la toxicité de ces deux sels de quinine, on ne peut manquer d'être frappé des nombreuses concordances que présentent ces deux séries d'expériences faites cependant à plus de dix ans d'intervalle.

a) Dans les deux, nous avons retrouvé ce même fait nettement marqué de la résistance beaucoup moins grande des leucocytes que des hématies à la quinine.

b) Si nous prenons les expériences faites aux mêmes titres, 1 gramme, 0gr,25, 0gr,10 et 0gr,02, nous verrons que les résultats sont sensiblement les mêmes. Avec 1 gramme, ces deux éléments sont immédiatement altérés ; avec 0gr,25, une différence légère est signalée en faveur des hématies de l'homme, mais ses leucocytes comme ceux du lapin prennent rapidement la forme sphérique, et leur survie n'est que de quelques heures.

Avec 0gr,10, les hématies sont bien conservées de part et d'autre, et les leucocytes, quoique ayant aussitôt une tendance à la forme sphérique, survivent au moins pendant six heures.

Enfin, avec les doses de 0gr,02 et 0gr,025, les hématies sont bien conservées et les leucocytes, quoique s'étalant moins, conservent leurs déplacements et achèvent leur évolution, qui pourtant, dans ces deux cas, est activée.

De ces différentes comparaisons, on peut donc arriver à cette conclusion générale que l'action de la quinine est sensiblement la même sur les éléments figurés du sang de l'homme que sur ceux du lapin, ou même que les premiers, si l'on tient compte de la différence des sels employés, sont un peu moins sensibles.

3° Enfin, en ce qui concerne la comparaison entre l'action de la quinine sur le sang et les expériences faites sur l'organisme, il est indispensable de remarquer que ces dernières ont été faites par la voie hypodermique. Or, dans le procédé de l'immersion, tel que je le pratique, quand j'emploie 0gr,25 ou 0gr,10 pour 100 grammes de sang, sauf les erreurs inséparables du procédé, ces quantités, ou des quantités proportionnelles, sont mélangées directement au sang, et ces quantités y restent en totalité d'une manière constante. Tandis que lorsque j'injecte par la voie hypodermique les quantités de 0gr,25 et 0gr,10 par kilogramme d'animal, même en admettant que ce kilogramme contienne 100 grammes de sang, ce qui est suffisamment exact, ces quantités ne sont jamais en totalité dans le sang. D'abord, comme il n'y arrive qu'après un certain temps, une partie en est déjà sortie, avant que la totalité y ait pénétré, et ensuite la quinine ne pénètre pas dans le sang seulement, mais une partie reste dans les autres liquides de l'organisme, lymphe, sérosité, liquide interstitiel, etc. Quand nous injectons 0gr,10 par la voie hypodermique, il est bien possible que le sang n'en contienne à la fois jamais plus de 0gr,03 à 0gr,05.

Ce que je dis de la voie hypodermique est encore plus vrai pour la voie stomacale, pour laquelle l'absorbption est toujours beaucoup plus lente que par l'hypodermique, en admettant qu'elle soit absorbée en totalité ce qui n'est pas sûr. La comparaison s'établit mieux avec la voie veineuse. Par celle-ci, la quinine injectée arrive sûrement en totalité dans le sang, et à un moment donné elle y est bien tout

entière. Mais une autre objection se présente. Avec les solutions concentrées, vu ce que j'ai dit sur les dangers des leucocytes agissant comme des embolies pulmonaires, on conçoit qu'il ne soit pas nécessaire de transformer en embolies la totalité des leucocytes de l'organisme, et que par conséquent l'animal peut mourir sous l'influence d'une dose de quinine sensiblement inférieure à celle qui est capable d'agir sur la totalité de ces éléments. La dose minima mortelle de 0gr,07 que nous avons trouvée, doit donc probablement devoir être sensiblement augmentée, peut-être doublée, soit environ 0gr,15 par kilogramme.

En acceptant cette évaluation, on la voit seulement approximative, mais qui ne me paraît pas s'écarter beaucoup de la réalité, et étant donné, d'autre part, que sur les quantités injectées par la voie hypodermique la moitié seulement ou le tiers constitue la quantité maximum qui, à un moment donné, se trouve dans le sang, nous arrivons, pour la voie hypodermique, à des quantités de 0gr,30 et de 0gr,45 centigrammes.

1° *Ainsi, injecter par la voie hypodermique de 0gr,30 à 0gr,45 de quinine, dose minima mortelle pour le lapin conduirait à en faire pénétrer environ 0gr,15 dans le sang;*

2° *Cette dose de 0gr,15 serait suffisante pour donner presque immédiatement la forme sphérique aux leucocytes;*

3° *Il y aurait donc une réelle concordance entre les quantités de quinine tuant un kilogramme de lapin et les quantités donnant la forme sphérique aux leucocytes du sang de ce kilogramme;*

4° *Il y aurait également une concordance entre les quantités pouvant donner lieu à des phénomènes toxiques, et celles qui, sans tuer les leucocytes, modifient cependant les conditions de son existence et ses fonctions;*

5° *Il en serait de même également pour les doses capables d'imprimer certaines modifications à l'organisme et celles qui le sont également pour faire subir des modifications aux leucocytes;*

6° *Enfin, la sensibilté des éléments de notre sang à la quinine, étant, comme nous venons de voir, à peu près de même*

que celles des mêmes éléments du lapin, nous devons considérer comme probable que les rapprochements que nous venons de faire pour le lapin se retrouveront au moins approximativement chez nous.

IX

ORDRE DE SENSIBILITÉ ET DE TOXICITÉ

Nous avons vu, en étudiant la circulation chez la grenouille, que la fibre lisse est sensible à des doses relativement très faibles de quinine. La vaso-constriction est déjà des plus nettes avec 0gr,05 par kilogramme d'animal. Nous avons vu aussi que des doses relativement très faibles étaient suffisantes pour impressionner le leucocyte.

Chez le lapin, il suffit de 0gr,025 pour 100 grammes de sang, pour donner à ses leucocytes une tendance à la forme sphérique. Or, ces doses étant sans action, du moins apparente, sur les autres éléments, nous sommes donc conduits à considérer ces deux éléments anatomiques comme les plus sensibles ; et, comme les doses qui pourtant sont suffisantes pour produire la vaso-constriction chez la grenouille, restent sans action sur ses leucocytes, c'est la fibre lisse que je placerai la première dans l'ordre de sensibilité, le leucocyte n'occupant que le deuxième rang.

D'autre part, dans le cours des expériences, j'ai pu constater qu'avec des doses élevées, mais qui cependant restent au-dessous des minima mortelles, les grenouilles, qui pourtant étaient insensibles aux excitations, n'en conservaient pas moins des mouvements volontaires. Il faut donc en conclure que la sensibilité disparaît avant que le nerf moteur et le muscle strié ne perdent leur fonction.

Enfin, comme l'excitation directe des muscles, même avec des courants très faibles donne en ce moment des contractions d'une énergie presque normale, et que les mouvements spontanés de l'animal sont lents et faibles, il faut admettre que le nerf moteur est plus impressionné que la fibre striée.

Ces cinq éléments anatomiques se placent donc, relative-

ment à leur *sensibilité* à la quinine dans l'ordre suivant : *fibre lisse*, *leucocyte*, *nerf sensitif*, *nerf moteur* et *fibre striée*. Quant à la *fibre cardiaque*, nous avons vu qu'elle n'est probablement pas impressionnée par les doses thérapeutiques, et il en est de même de l'hématie.

Au point de vue de la perte de fonction des divers éléments anatomiques, un fait m'a frappé par sa constance : c'est l'extrême résistance de la fibre cardiaque et de la fibre lisse. Chez la grenouille, on observe la résolution musculaire, l'absence de réflexes et même une diminution marquée des contractions sous l'influence de l'électricité, alors que le cœur et l'estomac se contractent encore spontanément. Cette diminution des contractions des muscles striés est aussi marquée, que leur excitation soit directe ou qu'elle ait lieu par l'intermédiaire des nerfs (sciatique).

La résistance de la fibre cardiaque et de la fibre lisse est encore plus manifeste chez les animaux à sang chaud. Chez le pigeon et le lapin, j'ai pu voir, après la mort de l'animal, le cœur battre encore pendant 25 ou 30 minutes, et alors que l'électricité restait presque sans action sur leur fibre striée. L'excitation de l'intestin était encore, en ce moment, des plus manifestes.

D'autre part, nous avons vu, qu'il y avait presque concordance entre les quantités qui tuent le leucocyte et la dose mortelle minima. Sous l'influence de cette dose, le leucocyte est donc un des premiers éléments à perdre ses fonctions et à succomber. L'hématie, au contraire, reste intacte pendant plusieurs heures, même en contact de doses qui sont mortelles pour l'animal. Elle doit donc être considérée comme un des éléments anatomiques les plus résistants.

Entre ces éléments occupant les extrêmes, le leucocyte d'une part, la fibre cardiaque, la fibre lisse et l'hématie d'autre part, se placent la fibre striée, le nerf sensitif et le nerf moteur. Or, les observations répétées souvent et à divers intervalles sur la grenouille, le pigeon et le lapin pour savoir dans quel ordre ces divers éléments perdent leur fonction, m'ont toujours donné les mêmes résultats.

Quoique ces trois éléments perdent leurs fonctions à des

moments très rapprochés les uns des autres, je pense que c'est le nerf sensitif qui succombe le premier. C'est lui qui m'a paru subir le premier une diminution de sa fonction assez sensible pour la rendre insuffisante. Je rappelle, en effet, les cas dans lesquels j'ai vu la grenouille ne plus répondre aux excitations (piqûre, pincement), et cependant avoir encore quelques mouvements spontanés. Mais la fonction du nerf sensitif n'est pas diminuée sans que celle de la fibre striée et du nerf moteur ne le soient. On peut donc dire que ces trois éléments perdent leurs fonctions d'une manière graduelle mais presque en même temps. De plus, il faut ajouter que les doses qui la leur font perdre sont également supérieures à celles qui donnent au leucocyte la forme sphérique.

En tenant compte de ces diverses observations et des difficultés que présente cette étude, je pense que, sauf à le modifier plus tard, on peut placer les éléments anatomiques au point de vue de la perte de leur fonction dans l'ordre suivant : *leucocyte, nerf sensitif, fibre striée, nerf moteur, fibre cardiaque* et *fibre lisse* et *hématie.*

X

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DE LA QUININE

Je ne suis nullement dans l'intention, dans ce qui va suivre, d'entreprendre l'étude complète des applications que la clinique a faites de la quinine. Je veux seulement rapprocher ces diverses applications des faits expérimentaux que je viens d'exposer, et montrer comment les premières sont éclairées par ces derniers.

Je crois devoir tout d'abord séparer l'emploi de la quinine contre le paludisme, de toutes les autres applications. Je pense, en effet, et je crois avec la majorité du corps médical, que contre ce groupe d'affections, la quinine agit comme *anti-parasitaire.* Elle a une action spécifique contre l'hématozoaire ; et sa remarquable efficacité est expliquée par le fait qu'elle doit constituer un milieu nuisible pour

cet hématozoaire, à un titre qui est presque sans action sur les éléments anatomiques de l'organisme. On pourrait supposer également que la quinine augmente la résistance de ces derniers et notamment des leucocytes. Mais, de ces deux hypothèses, les faits expérimentaux que je viens d'exposer me font rejeter cette dernière. Je vise surtout ceux qui ont trait à l'action sur les éléments figurés du sang.

Quant aux autres applications, et l'on sait qu'elles sont encore nombreuses, je pense qu'au point de vue qui nous occupe, on peut grouper au moins les plus importantes sous les chefs suivants : action *tonique*, *antithermique*, *antiphlogistique et antinévralgique*.

A l'action *tonique*, se rattachent les applications si fréquentes que l'on fait, sinon de la quinine, du moins des préparations de quinquina dans les diverses anémies, anémie des pays chauds, anémie des convalescents, anémie suite d'hémorrhagies, etc. Le quinquina, dans toutes ces conditions, on le sait, est d'un usage banal.

C'est surtout son action *antithermique* que l'on recherche dans son emploi fréquent, dans la fièvre typhoïde, dans les fièvres éruptives avec élévation marquée de la température; et aussi, peut-être, dans son administration contre la grippe.

Enfin, l'élévation de la température paraît également être une de ses indications contre le rhumatisme articulaire aigu. Peut-être aussi dans cette affection, agit-il comme antiphlogistique et antinévralgique ou calmant. Dans tous les cas, c'est probablement surtout à cette action *antiphlogistique* qu'est due son utilité dans la pneumonie et certaines autres localisations pulmonaires, bronchopneumonies et bronchites, etc.

Enfin, c'est évidemment dans son action *antinévralgique* et calmante que trouvent leur place ses applications contre les diverses névralgies, sciatiques, intercostales, faciales et aussi la migraine.

Or, les principales applications de la quinine étant ainsi groupées, nous allons voir que toutes vont trouver leur explication par son action sur un ou plusieurs des éléments anatomiques pour lesquels son électivité est la plus marquée.

Son action excitante, sur la fibre lisse et la vaso-constriction qui en est la conséquence, expliquent tout naturellement son action *tonique*, et ses heureux résultats dans tous les cas, où, sous une influence quelconque, il y a de la vaso-dilatation par défaut de tonicité de la fibre lisse. Dans ces cas, en diminuant le calibre des vaisseaux, elle active la circulation; et celle-ci, mieux assurée, plus régulière, assure à son tour aux divers organes un meilleur fonctionnement.

Dans tous ces cas, la fibre lisse, qui est l'élément anatomique le plus sensible, est seule mise en jeu.

Aussi est-ce surtout aux préparations de quinquina en nature que la clinique a pris l'habitude de s'adresser; et si l'on utilise la quinine, ce n'est qu'à des doses relativement faibles.

La fibre lisse me paraît également jouer un rôle important dans son action *antithermique*. Mais, de plus, ici, je pense que le leucocyte doit intervenir surtout quand la quinine est donnée à doses assez élevées. Le leucocyte, par sa tendance à la forme sphérique, doit gêner la circulation dans certains capillaires; et, dès lors, contribuer, en même temps que la vaso-constriction, à diminuer les échanges.

Les effets antithermiques seraient donc dus à l'action de la quinine sur les deux éléments sur lesquels elle agit à plus faibles doses, la fibre lisse et le leucocyte.

A cette action antithermique se rattache probablement l'action *antidéperditrice*, si la quinine jouit réellement de cette propriété, ce que je crois. Si, en effet, on lui attribue la propriété de diminuer la température, il est forcé qu'on lui accorde celle de diminuer les dépenses. Je ne saurais comprendre, en effet, que l'on pût diminuer le calorique produit sans diminuer le combustible employé à le produire. La quinine serait donc véritablement un agent antidéperditeur, un *agent d'épargne*, en considérant comme tel un agent seulement capable de nous faire vivre en dépensant moins. Elle pourrait nous faire vivre d'une *vie restreinte*, en dépensant moins de combustible, et par conséquent en vivant plus longtemps avec la même quantité.

Je distingue, bien entendu, l'action *antiphlogistique* de

l'action antithermique. Cette dernière est relative d'une manière exclusive à la température ; elle réside tout entière dans l'abaissement de cette température ; et cela quelle que soit la cause qui l'ait élevée, et aussi sans s'adresser à cette cause. Enfin l'action antithermique se fait sentir sur la totalité de l'organisme.

L'action antiphlogistique, au contraire, suppose une inflammation localisée à un organe ; elle s'exerce seulement sur cet organe Au lieu d'être générale, comme l'action antithermique, elle est seulement locale.

Toute inflammation s'accompagne d'abord sur certains points d'un arrêt complet de la circulation, arrêt dû à une modification profonde de la paroi des vaisseaux, et parfois aussi aux modifications de leur contenu. Mais en dehors de cette région. se trouvent d'autres vaisseaux qui n'ont subi qu'une vaso-dilatation et dans lesquels la circulation paraît seulement arrêtée parce qne l'impulsion sanguine est insuffisante. Enfin, en s'éloignant encore du foyer inflammatoire, on voit des vaisseaux fortement dilatés dans lesquels la circulation se fait encore, mais très lentement.

Or, la quinine, en combattant la vaso-dilatation, renforce l'impulsion sanguine, de telle sorte que la circulation qui était arrêtée dans certains vaisseaux dilatés, reprend quand ceux-ci se resserrent. On peut facilement suivre ces modifications des vaisseaux en produisant sur la membrane interdigitale de la grenouille des points d'inflammation et en injectant eusuite de la quinine.

La propriété antiphlogistique de la quinine, utilisée surtout dans les affections pulmonaires, l'érysipèle, et le rhumatisme articulaire aigu, me semble donc ne dépendre que de son action sur la fibre lisse.

Quant à sa propriété *antinévralgique* et *anesthésique*, je pense qu'il faut faire intervenir les trois éléments anatomiques sur lesquels elle exerce son action de préférence : fibre lisse, leucocyte et nerf sensitif.

La vaso-constriction due à la fibre lisse en diminuant les échanges tend déjà à diminuer la sensibilité. Nous savons, en effet, que c'est le nerf sensitif qui, le premier, perd sa

fonction sous l'influence du défaut d'oxygène. Je crois également que le leucocyte en supprimant la circulation dans certains vaisseaux doit également agir dans le même sens. Mais, de plus, il y a également lieu de croire que la douleur est diminuée par l'action directe de la quinine sur le nerf sensitif, action qui, nous l'avons vu, se traduit par une diminution de sa fonction.

Les diverses actions de la quinine sur ces trois éléments anatomiques, fibre lisse, leucocyte et nerf sensitif, s'ajoutent pour agir sur la sensibilité ; et ainsi doit s'expliquer probablement d'abord l'utilité souvent constatée de la quinine contre les douleurs névralgiques, et ensuite la nécessité d'élever les doses, quand on l'emploie contre ce groupe d'affections.

Tels sont les rapprochements que l'on peut faire entre les recherches expérimentales relatives à la quinine et ses applications cliniques; et, comme on le voit, même en s'en tenant à cet aperçu général, ils me paraissent déjà dignes de fixer l'attention. Ils conduisent au moins à cette conclusion : *qu'il y a une concordance facile à saisir entre l'action de la quinine à doses thérapeutiques sur les éléments anatomiques et les applications qu'en fait la clinique.*

XI

INTOXICATION PAR LA QUININE

Nous ne connaissons guère les phénomènes toxiques de la quinine que par l'expérimentation sur les animaux. Malgré son usage de tous les jours, en effet, ce n'est qu'à de bien rares intervalles que nous avons à les constater chez nous. En dehors de quelques faits d'hémoglobinurie et même d'hémorrhagies, les cas mortels, jusqu'à présent, se comptent. Cette étude tire donc son intérêt plus de considérations théoriques que de son utilité pratique.

Du reste, je l'ai déjà dit à propos des applications thérapeutiques, ce que je cherche à faire ici c'est surtout rap-

procher les faits cliniques des faits expérimentaux et expliquer les premiers par les seconds.

Je rappelle d'abord que mes recherches m'ont fait admettre que sous l'influence de la quinine les principaux éléments anatomiques perdaient leur fonction dans l'ordre suivant : leucocyte, nerf sensitif, fibre striée, nerf moteur, fibre cardiaque, fibre lisse et hématie.

Or, cela étant, revenons vers les faits expérimentaux et demandons-nous comment meurent les divers animaux.

La grenouille, sous l'influence de la quinine, quand celle-ci est pour elle seulement à dose toxique et non mortelle, tombe assez rapidement dans un état de mort apparente. La résolution musculaire est complète et tout réflexe est supprimé.

Mais, dans cet état, elle peut résister plusieurs jours, après lesquels on la voit revenir peu à peu à son état normal. Que s'est-il passé? Successivement, sous l'influence de ces doses, les leucocytes ont perdu leurs déplacements et sont devenus sphériques; la sensibilité a disparu; enfin, les muscles et les nerfs moteurs ayant perdu leur fonction, tout mouvement est suspendu. Ainsi s'explique l'immobilité et la perte des réflexes. Mais, à ces doses, qui sont purement toxiques sans être mortelles, la fibre cardiaque ne perd pas sa fonction. Elle est bien impressionnée; les battements du cœur sont plus rares; mais la quinine est insuffisante pour supprimer d'une manière complète sa fonction; et, dès lors, la respiration cutanée pouvant suffire aux oxydations, l'animal a résisté jusqu'à ce que le toxique fût en partie éliminé.

La résistance de la grenouille à la quinine aurait donc lieu par le même mécanisme que pour la strychnine [1]. Elle ne succomberait que lorsque la dose est suffisante pour supprimer la fonction de la fibre cardiaque; et comme il y a une grande distance entre les quantités de quinine capables de suspendre la fonction du nerf moteur et de la fibre striée de celle qui est nécessaire pour suspendre la fonction de la

1. *Société de Biologie*, 5 juillet 1902.

fibre cardiaque, l'animal trouve une longue période de résistance pendant celle qui est constituée par la résolution musculaire et la perte des réflexes.

Pour les animaux à sang chaud, les conditions sont bien différentes. Tous succombent bien avant que la fibre cardiaque soit touchée. Ils meurent pendant que celle-ci jouit encore d'une intégrité presque complète; et c'est pourquoi on voit chez eux le cœur continuer à battre assez longtemps, après que la fibre striée et les nerfs moteurs ont perdu leur excitabilité.

Comment donc meurent ces animaux? Nous avons vu, d'une part, que la dose qui les tue est sensiblement égale à celle qui donne rapidement la forme sphérique aux leucocytes, et d'autre part que le nerf sensitif, la fibre striée et le nerf moteur perdent leur fonction presque en même temps.

Par leur forme sphérique, les leucocytes gênent la circulation capillaire; et, dès lors, nous le savons, la fonction du nerf sensitif est menacée. Il suffit que la circulation soit supprimée pendant quelques minutes pour qu'elle cesse d'une manière complète, et la sensibilité étant supprimée, il en est de même du réflexe respiratoire sans lequel l'animal à sang chaud ne peut vivre.

On le voit donc, cet animal pourrait probablement mourir même sous l'influence de doses qui n'agiraient que sur le leucocyte. Mais, de plus, sous l'influence des mêmes doses, ou du moins sous l'influence de doses rapprochées, le nerf sensitif lui-même est directement touché; et il en est également ainsi de la fibre striée et du nerf moteur, tous éléments anatomiques dont la fonction est indispensable au jeu régulier des mouvements respiratoires. Sous ces diverses influences, ceux-ci s'arrêtent donc ; et *l'animal succombe par la respiration, la fibre cardiaque, je le répète, étant encore intacte.*

Quant aux phénomènes toxiques qui se déroulent depuis les doses thérapeutiques jusqu'à la mort, on peut facilement les rapprocher de ceux que font prévoir les ordres de sensibilité et de toxicité.

Toute action toxique, en effet, surtout quand la substance

est absorbée par la voie gastrique, c'est-à-dire assez lentement, présente une phase thérapeutique, qui correspond à la période pendant laquelle l'organisme ne contient encore qu'une quantité thérapeutique de l'agent. Nous verrons donc l'abaissement de la température, la diminution de fréquence des battements cardiaques par suite de la vaso-constriction, puis une diminution de la sensibilité.

A ce premier groupe de symptômes, en succède rapidement un second, qui est son exagération, et qui correspond à la période toxique.

Toujours sous l'influence des mêmes éléments anatomiques, mais impressionnés par des doses de plus en plus fortes, le refroidissement s'accentue, ainsi que la diminution de la sensibilité. La fonction des nerfs sensoriels est troublée; il y a des bourdonnements d'oreille, de la surdité, des troubles de la vue, etc.

L'action sur la fibre lisse s'exagérant, et la fibre striée commençant à être atteinte, il y a des nausées et même des vomissements. Ces derniers ne font jamais défaut chez les animaux vomissant facilement, comme le pigeon. De plus, la fibre striée et le nerf moteur étant de plus en plus impressionnés, il y a de la paresse musculaire et de la titubation qui, jointes à une certaine excitation cérébrale, constituent l'ivresse quinique.

Les divers éléments anatomiques impressionnés perdant de plus en plus de leur fonction, leur circulation étant de moins en moins assurée, ils présentent bientôt l'excitation préparalytique, donnant lieu à une période d'excitation générale : grands mouvements, convulsions, loquacité, délire, période à laquelle met bientôt fin une respiration irrégulère et incomplète, sous l'influence de laquelle apparaissent la stupeur et un coma final.

Ainsi, comme on le voit, tous ces symptômes et leur succession sont facilement expliqués par l'action de la quinine sur les éléments anatomiques autres que la fibre cardiaque. Est-ce à dire que pendant que tous ces phénomènes se déroulent, le cœur ne subit aucune modification? Sûrement, son rythme, sa fréquence et l'énergie de ses battements sont mo-

difiés. Ils devraient l'être, ne serait-ce que par suite des modifications que subissent les autres tissus; mais, de plus, nous l'avons vu, les doses qui sont capables de supprimer leur fonction à la fibre striée et au nerf moteur commencent à impressionner la fibre cardiaque, mais cependant sans trop menacer sa fonction. De sorte que le cœur est modifié pendant la période toxique et agonique de l'intoxication par la quinine, mais dans des conditions telles qu'elles lui permettent encore d'assurer sa fonction; et, je le répète, il en est tellement ainsi que ses battements continuent encore 15 à 30 minutes après la mort de l'animal.

De tout ce qui précède sur les phénomènes toxiques, on peut donc conclure :

1° *Que sous l'influence de la quinine la grenouille ne meurt que par le cœur ;*

2° *Que les animaux à sang chaud, au contraire, meurent par la perte de fonction des éléments anatomiques plus sensibles que la fibre cardiaque ;*

3° *Que peut-être les doses capables de donner la forme sphérique aux leucocytes seraient suffisantes pour être mortelles ;*

4° *Mais qu'à coup sûr on doit au moins considérer comme telles celles qui sont suffisantes pour suspendre les fonctions, soit des nerfs sensitifs, soit de la fibre striée et du nerf moteur :*

5° *Enfin, fait sur lequel j'insiste tout particulièrement, on peut admettre, par l'étude qui précède, qu'il y a une concordance des plus faciles à saisir, entre l'ordre de toxicité établi expérimentalement et les faits relevés par la clinique ainsi que dans leur succession.*

V

SUR LES MOUVEMENTS DES LYMPHOCYTES

PAR

M. J. JOLLY

Dans un travail récent, paru dans le dernier numéro de ces *Archives* [1], M. Albert Wolff, tout en citant aimablement mes travaux, écrit la phrase suivante : « Je ne suis pas du même avis que Jolly, qui croit que par ses recherches seulement les mouvements des lymphocytes ont été constatés définitivement. » La portée de cette phrase dépasse probablement la pensée de son auteur ; mais pour tout lecteur français non prévenu, elle signifie clairement que je me suis attribué une chose qui ne m'appartenait pas. Or, il n'en est rien heureusement. Pour qu'on en puisse juger, je reproduis ici exactement la note que j'avais donnée à la Société de Biologie et à laquelle fait allusion M. Wolff [2]. J'y ajoute simplement quelques figures.

On sait qu'il existe, dans le sang, des leucocytes particuliers que distinguent leur petit volume, leur noyau sphérique et leur protoplasma peu abondant. Ce sont les lymphocytes. Ces éléments augmentent de nombre, au cours de certains états pathologiques (lymphocytose, lymphocytémie)

1. A. Wolff, Les mouvements amiboïdes des lymphocytes et leur influence sur la pathologie générale (*Arch. de méd. expér.*, novembre 1902, p. 754).
2. J. Jolly, Sur les mouvements des lymphocytes (*Soc. de Biol.*, 7 juin 1902).

et ils forment la majorité des globules blancs qu'on trouve dans la lymphe du canal thoracique. Étant données les relations de ce canal avec le système vasculaire sanguin, on en a déduit que les lymphocytes arrivaient au sang directement, déversés par le canal thoracique comme un produit de sécrétion : d'où la théorie des leucocytoses mécaniques et passives, soutenue par M. Ehrlich pour la lymphocytose [1]. Ehrlich appuie encore sa manière de voir sur la considération suivante : c'est que les lymphocytes semblent ne pas posséder de mouvements amiboïdes.

Les lymphocytes possèdent-ils cependant des mouvements ?

Dans son mémoire fondamental sur les cellules lymphatiques, Max Schultze [2] dit qu'il n'a pu voir aucune espèce de mouvements dans les plus petites de ces cellules, tandis que les plus grosses peuvent pousser des pseudopodes courts, effilés, qu'elles rentrent ensuite sans présenter de mouvements de reptation. Les auteurs qui recherchèrent ensuite ces mouvements, surtout dans des cas de lymphocytémie, arrivèrent à peu près à la conclusion que les lymphocytes étaient immobiles, et, dans son ouvrage classique [3], Ehrlich les considère comme absolument privés de mouvements. Cependant, M. Ranvier avait montré qu'un grand nombre de globules blancs contenus dans le suc obtenu par le raclage des ganglions étaient capables de mouvements [4]. Il y a quatre ans [5], j'avais signalé, dans des cas de lymphocytémie, les mouvements de globules blancs ayant le volume et l'aspect des lymphocytes, mais je n'avais pu démontrer qu'il s'agissait là de lymphocytes, parce que je n'avais pu voir le noyau pendant les mouvements ; j'avais conclu seulement

1. Ehrlich oppose ces leucocytoses passives aux leucocytoses par diapédèse élective (chimiotaxie).

2. Max Schulze, Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen der Blutes (*Arch. f. mikroskop. Anatomie*, 1865, p. 1).

3. Ehrlich u. Lazarus, *Die Anæmie, in normale und pathol. Histol. des Blutes*. Wien, 1898, p. 70.

4. Ranvier, *Traité technique d'histol.*, 1re édit., 1875, p. 693, et 2e édit., 1899, p. 530.

5. Jolly, *Soc. de Biol.*, 8 janvier 1898, p. 30 et *Arch. de méd. expér.*, juillet et septembre 1898, p. 621.

que cette mobilité était vraisemblable, si on s'en rapportait de plus aux résultats très nets que donne l'observation de cellules analogues dans la lymphe des Batraciens.

J'ai eu l'occasion, cette année, d'étudier de nouveau les mouvements de ces cellules, et comme on a signalé récemment, dans des cas de lymphocytémie, des mouvements pseudopodiques au niveau des plus gros lymphocytes [1], je crois bon de donner ici mes nouvelles observations sur cette question.

J'ai d'abord recherché ces mouvements dans le sang de



Fig. 1. — Homme. Lymphocytémie chronique. Sang du doigt. Mouvements d'un petit lymphocyte observés à la température de 39°. Le diamètre de ce petit lymphocyte est un peu inférieur à celui des globules rouges voisins. Dans plusieurs phases on voit très distinctement le noyau. Les mouvements de cette cellule se sont accompagnés d'une reptation réelle. 600/1.

deux malades atteints de lymphocytémie dans le service de mon maître, M. le professeur Dieulafoy. Chez l'un, un homme de cinquante ans, il s'agissait d'une lymphocytémie chronique ; chez l'autre, une jeune fille de seize ans, c'était une leucémie aiguë dont l'issue fut mortelle. Le sang de

1. A. Wolff, Ueber die aktive Beweglichkeit der Lymphocyten (*Berl. klin. Woch.*, 1901, n° 52, p. 1290).

H. Hirschfeld, Sind die Lymphocyten amœboider Bewegung fähig? (*Berl. klin. Woch.*, 1901, p. 1019).

Ces deux auteurs ont mélangé le sang à un sérum artificiel compliqué. L'addition d'eau salée isotonique au sang permet la continuation des mouvements amiboïdes (*Soc. de Biologie*, 17 juillet 1897, p. 758); mais quand il s'agit de rechercher des mouvements discutés, c'est une technique à éviter, afin de ne pas risquer de prendre pour des mouvements de simples phénomènes de cytolyse. J'ai examiné ici le sang pur.

ces deux malades était favorable à la recherche des lymphocytes, car il contenait une très forte proportion (70, 80 p. 100) de ces éléments, petits et grands.

Dans le sang de ces deux malades, j'ai pu observer avec beaucoup de certitude les mouvements d'un certain nombre de lymphocytes. Leur aspect général, leurs dimensions permettaient de les identifier ; de plus, j'ai pu observer plusieurs fois le noyau pendant les mouvements. Le plus grand nombre, restaient immobiles, même à une température élevée (40 degrés). Ceux qui ne bougeaient pas étaient sur-

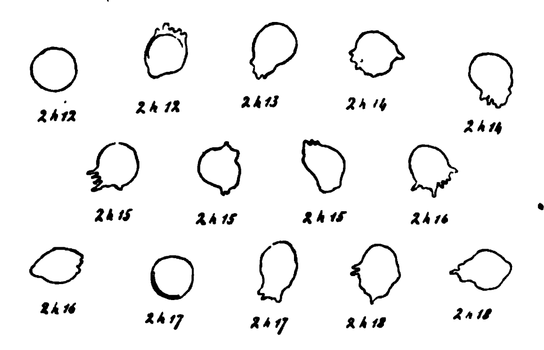


Fig. 2. — Femme. Lymphocytémie aiguë. Sang du doigt. Mouvements d'un lymphocyte observés à la température de 35-37°. Simples mouvements pseudopodiques sans reptation. 600/1.

tout les petits ; cependant j'ai pu suivre les mouvements de lymphocytes dont le volume était égal ou inférieur à celui des globules rouges. Le plus souvent, il s'agit d'émission ou de rétraction de pseudopodes, sans reptation ; quelquefois, on peut voir pourtant de véritables mouvements amiboïdes, avec déplacements. En général, les mouvements ne commencent que vers 30 degrés et n'ont leur entier développement que vers 40 degrés. Ces mouvements ont moins d'amplitude et de rapidité que ceux des leucocytes à noyau polymorphe, tels qu'on peut les observer dans le sang des malades atteints de leucocytose polynucléaire.

J'ai étudié également ces mouvements dans le sang du lapin qui, comme on le sait, à l'état normal, contient beau-

coup plus de lymphocytes que le sang de l'homme [1]. J'ai pu voir les mêmes faits : la majorité des lymphocytes restent immobiles, on peut suivre les mouvements d'un petit nombre d'entre eux. Enfin j'ai suivi également ces mouvements dans la lymphe exprimée des ganglions lymphatiques du lapin et dans la lymphe du canal thoracique du même animal. Dans le suc ganglionnaire, un très grand nombre de lymphocytes présentent des mouvements. Dans la lymphe du canal thoracique, un petit nombre de lymphocytes présentent des mouvements à partir de 30 degrés et surtout vers 40 degrés. Mais les lymphocytes du canal thoracique

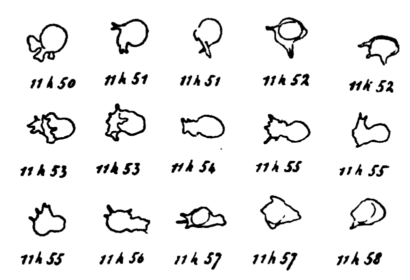


Fig. 3. — Lapin. Lymphe du canal thoracique. Mouvements d'un petit lymphocyte dont le diamètre est un peu inférieur à celui d'un globule rouge, observés à la température de 34°-36°. On aperçoit le noyau dans quelques phases. 600/1.

m'ont paru moins actifs que dans la lymphe puisée au niveau des ganglions. C'est là une remarque qui a été faite par M. Ranvier [2] qui a attribué le fait à la pauvreté en oxygène de la lymphe du canal thoracique, pauvreté qui fait contraste avec l'irrigation sanguine très riche des ganglions.

Les lymphocytes ne sont donc pas tous dénués de mobilité. On n'observe, à vrai dire, cette mobilité, en général, que sur un petit nombre d'entre eux, ce qui explique que, dans certains cas, elle puisse très facilement passer inaperçue. Ces

1. Le sang du lapin est favorable à cette étude et à la comparaison avec les mouvements des leucocytes à noyau polymorphe qui, à cause de leurs granulations, bien visibles, se reconnaissent assez facilement.

2. Ranvier. *Traité tech. d'histol.*, 1re édit., 1875, p. 171 ; 2e édit., 1889, p. 144.

mouvements sont souvent peu considérables et peu étendus, et nécessitent une température relativement élevée. Ils s'accompagnent quelquefois d'une reptation véritable. Ils permettent donc probablement la diapédèse de ces cellules; mais, étant donnée la différence considérable d'activité, cette diapédèse doit être infiniment plus rare et plus diserète que celle des leucocytes à noyau polymorphe [1].

On voit donc que j'ai cité M. Wolff, et que, de plus, je n'ai réclamé aucune priorité. Si j'avais été tenté d'en réclamer une, je l'aurais fait non pour moi, mais pour mon maître

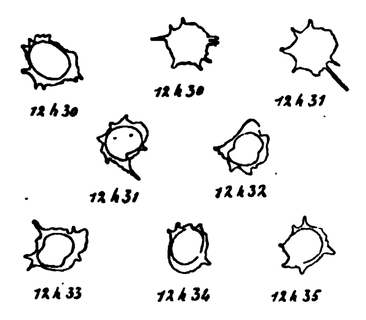


FIG. 4. — Lapin. Suc exprimé de la section du ganglion poplité. Mouvements d'un gros lymphocyte observés à la température de 39°. On voit très nettement le noyau dans plusieurs phases. 600/1.

M. Ranvier, qui a décrit depuis longtemps les mouvements des cellules des ganglions lymphatiques. J'ai simplement donné le résultat de mes recherches. J'aurais pu faire plus: M. Wolff dit, en effet, dans son mémoire qu'il y a un an et demi, la doctrine de l'incapacité pour les lymphocytes de se mouvoir était passée en dogme. Or, elle était si peu un dogme que dans mon travail de 1898 j'ai conclu nettement à leur mobilité: « La distinction des différents types de globules blancs est justifiée quand on se place au simple point de vue morphologique et qu'on envisage les formes les plus nettement différenciées. Néanmoins, ces éléments font partie de la même famille, car, malgré des différences, l'activité ami-

1. J'entends laisser absolument de côté, pour le moment, les lymphocytes des exsudats et des infiltrations inflammatoires du tissu conjonctif.

boïde, propriété physiologique fondamentale, est commune à tous[1]. » J'avais parfaitement vu et décrit à ce moment les mouvements des plus petits leucocytes dans la lymphocytémie ; mais je n'avais pu voir avec certitude le noyau pendant les mouvements. Bien que porté à croire, comme je le disais, que ces petits globules blancs étaient des petites cellules

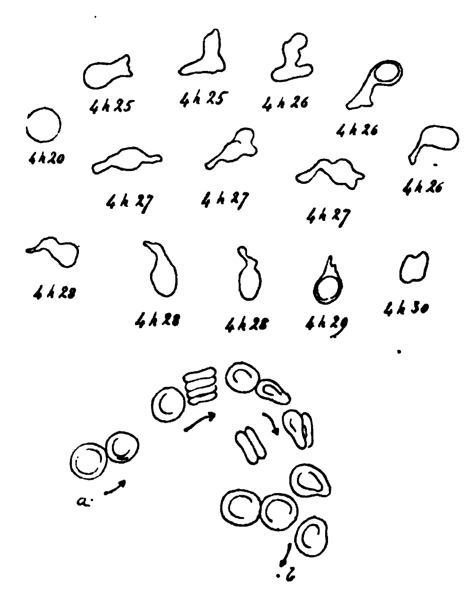


Fig. 5. — Enfant de deux ans. Sang du doigt. Mouvements d'un petit lymphocyte observés à la température de 34°-37°. Au-dessous, indication du chemin parcouru par le lymphocyte, au milieu des globules rouges, de 4 h. 25 à 4 h. 30. 600/1.

mononucléaires, il m'était impossible de l'affirmer. Voyant que l'objet d'étude n'était pas bon, je m'étais adressé aux batraciens, et j'avais pu chez ces animaux fixer pendant la vie les pseudopodes de ces cellules et colorer leur noyau, comme en témoignent les dessins que j'avais donnés à ce moment.

S'il m'est permis aujourd'hui d'affirmer que ces petites

1. J. Jolly. Sur la valeur morphologique et la signification des différentes variétés de globules blancs (*Archives de médecine expérimentale*, juillet et septembre 1898, p. 546 et 616).

cellules qu'on voit quelquefois bouger dans le sang des malades atteints de lymphocytémie sont bien des lymphocytes, c'est que j'ai réussi, après beaucoup d'essais infructueux, à observer sur plusieurs le noyau pendant les mouvements. Je ne sais pas si M. Wolff a fait cette constatation; il est vrai que dans son mémoire allemand on trouve figuré en noir et parfaitement net un noyau à chaque phase, dans les lymphocytes qu'il a représentés en mouvement; mais comme le texte indique qu'il s'agit de coloration vitale et que M. Wolff fait remarquer très expressément que le noyau ne se colore qu'après la mort de la cellule, on ne s'explique pas très bien la présence d'un noyau si exactement figuré dans ces dessins.

Quant aux réserves que j'avais formulées sur la valeur de la méthode employée par l'auteur, je les maintiens complètement. Je suis persuadé que M. Wolff a vu de véritables mouvements, et non des altérations ; mais je crois encore que pour une démonstration il importait d'étudier le sang pur. J'étais d'autant plus en droit d'être en garde contre l'intérêt de cette technique, que Detjeen a été conduit par elle à décrire des mouvements amiboïdes actifs, vitaux des granulations libres; et M. Wolff dit du reste lui-même que, sans mélange de Detjeen, il n'a pu observer les mouvements malgré des expériences répétées.

Si dans ma note de 1902 je n'ai pas dit, comme le croit M. Wolff, que « par mes recherches seulement les mouvements des lymphocytes ont été constatés définitivement », je pourrais donc être tenté de l'écrire aujourd'hui.

Quant aux déductions que tire M. Wolff de ces constatations physiologiques et qui intéressent la pathologie générale, je tiens à faire toutes mes réserves à leur sujet; car, malgré ma connaissance des mouvements des lymphocytes, si différents en tous cas, comme intensité, de ceux des leucocytes polynucléaires, je ne suis pas encore en mesure de trancher la question de savoir si les lymphocytes qu'on trouve dans les exsudats, et si les cellules analogues qu'on rencontre dans le tissu conjonctif enflammé chroniquement, sont des cellules diapédésées.

Dans son mémoire français, l'auteur annonce qu'il décrira sous peu les mouvements des cellules de la moelle osseuse, « qu'on ne connaît pas encore », dit-il. Pour éviter tout nouveau malentendu, je me permets d'indiquer à M. Wolff une description de ces mouvements dans mon travail sur la moelle osseuse [1].

1. J. Jolly. Recherches sur la division indirecte des cellules lymphatiques granuleuses de la moelle des os. (*Archives d'anatomie microscopique*, t. III, mars 1900, p. 168.) J'ai rappelé plus haut que les mouvements des globules blancs du canal thoracique ont été décrits depuis longtemps par M. Ranvier, en 1875. Je dois ajouter qu'ils ont été vus et décrits également par M. Maurel, en 1893 (Association française pour l'avancement des sciences. *Congrès de Besançon*).

VI

L'EAU DANS L'ORGANISME APRÈS LA LIGATURE DU PÉDICULE DES REINS

PAR

MM. Ch. ACHARD et M. LŒPER

A l'état physiologique, la composition du sang se maintient remarquablement fixe, à l'aide d'un mécanisme régulateur sur lequel nous avons appelé déjà, dans plusieurs notes, l'attention des physiologistes et des médecins[1]. L'émonctoire rénal est le rouage le plus important de ce mécanisme. Aussi sa suppression apporte-t-elle un trouble grave dans cette régulation et permet-elle d'étudier expérimentalement le rôle des éléments accessoires, qui passent, de ce fait, au premier plan.

On sait que certaines substances, destinées à être éliminées par les reins, passent avec assez de facilité par d'autres voies glandulaires, lorsque l'excrétion rénale fait défaut. Par exemple, le ferrocyanure de potassium s'élimine par la salive chez l'animal privé de ses reins, tandis qu'on n'en trouve pas trace dans cette humeur chez l'animal sain (Cl. Bernard).

On sait aussi que les substances non éliminées par les

1. Ch. ACHARD et M. LŒPER. Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang et ses variations pathologiques (*Soc. de Biol.*, 30 mars 1901); — Variations comparatives de la composition du sang et des sérosités (*Ibid.*, 15 juin 1901); — Sur la concentration moléculaire du sang après la suppression de l'élimination rénale (*Ibid.*, 15 mars 1902). — Ch. ACHARD. Mécanisme régulateur de la composition du sang (*Presse médicale*, 11 sept. 1901) et *Nouveaux procédés d'exploration*, Paris, 1902.

reins peuvent être versées dans les tissus de manière à débarrasser le sang de leur excès. Ainsi le ferrocyanure de potassium, injecté à un animal dont les reins ont été liés, passe dans l'humeur aqueuse, dans des conditions où il n'y pénètre pas chez l'animal sain [1].

Outre les substances dissoutes, l'urine élimine une quantité notable d'eau. Nous nous proposons d'étudier ici ce que devient cette eau à laquelle la voie rénale est interdite. Comme corollaire, nous avons été amenés à étudier aussi ce que devient, dans ces conditions, l'eau introduite en supplément dans l'organisme privé de l'émonctoire rénal.

Nos expériences ont porté sur des lapins. L'abolition de la fonction rénale était obtenue par la ligature bilatérale du pédicule des reins. Tous nos animaux, ainsi que leurs témoins, étaient soumis depuis plusieurs jours au régime lacté, afin de rendre plus uniformes les conditions de leur nutrition. De plus, à partir du moment de l'opération, les animaux opérés et leurs témoins étaient maintenus au jeûne absolu, car sans cette précaution, l'ingestion plus ou moins grande de matières alimentaires et d'eau aurait introduit dans les expériences un élément variable qui en aurait faussé les résultats.

Lorsque nous avons introduit de l'eau dans l'organisme, cette eau a été injectée tantôt dans les veines, tantôt sous la peau, sous forme de solutions salines à divers degrés de concentration. Nous avons employé des solutions de chlorure de sodium à 7 1/2 p. 1000 ($\Delta = -0°,48$), à 1 p. 1000 ($\Delta = -0°,09$), à 100 p. 1000 ($\Delta = -4°,20$).

Nous avons étudié la masse du sang, la proportion d'eau du sang et des tissus, la quantité d'eau exhalée par les poumons et éliminée par l'intestin.

La masse du sang a été appréciée par le procédé de la numération des hématies. L'eau du sang, des tissus et des matières fécales a été évaluée par le dosage de l'extrait sec (dessiccation dans l'étuve à 100° et pesée).

1. Ch. Achard et M. Lœper. Passage du ferrocyanure de potassium dans l'humeur aqueuse en cas d'obstacle à l'élimination rénale (*Soc. de Biol.*, 15 mars 1902).

Enfin, pour mesurer l'exhalation d'eau par les poumons, nous avons placé les animaux sous une cloche à bords rodés et suiffés, dans laquelle passait un courant d'air sec aspiré avec une trompe. Sur son trajet, l'air expiré barbotait dans un flacon d'acide sulfurique, dont l'augmentation de poids indiquait à la fin de l'expérience la quantité d'eau absorbée par l'acide et correspondant à celle exhalée par l'animal. Comme chacune de ces dernières expériences était faite avec un témoin, nous disposions deux cloches pareilles, dans lesquelles l'aspiration se faisait avec une même trompe, au moyen d'un tube bifurqué en Y. Quant à l'air destiné à circuler dans les cloches, il provenait aussi d'un tube en Y dont les divisions étaient branchées sur les deux cloches. Cet air était desséché par barbotage dans un grand flacon d'acide sulfurique. Toutes les pièces composant ce dispositif étaient symétriquement semblables, afin que le même volume d'air circulât dans le même temps à travers les deux cloches. Nous avions, d'ailleurs, vérifié par des essais « à blanc », c'est-à-dire sans animaux, et en faisant passer simultanément sous les deux cloches une grande quantité d'air saturé d'humidité, qu'il n'y avait de l'une à l'autre que des différences tout à fait minimes et négligeables.

Les faits observés dans ces expériences forment deux séries : les uns se rapportent aux effets de la simple ligature du pédicule des deux reins, les autres aux effets des injections salines pratiquées à la suite de cette ligature.

I. — EFFETS DE LA LIGATURE DU PÉDICULE DES REINS

A la suite de la ligature, la masse du sang est nettement augmentée. Chez un animal sain, servant de témoin et soumis aux mêmes conditions d'alimentation lactée préalable et de jeûne consécutif, nous avons trouvé, il est vrai, une diminution des hématies — et par conséquent une dilution de ces hématies, c'est-à-dire une augmentation de la masse du sang, — au bout de dix-huit heures; cette diminution globulaire était de 4 900 000 à 4 200 000 (expér. 1, II). Mais chez l'animal ligaturé auquel il servait de témoin, la

diminution était beaucoup plus accusée : de 5400000 à 3800000 (expér. 1, I)[1].

Voici le tableau des résultats observés :

	Globules rouges.	
	Avant la ligature.	Après la ligature.
Exp. 4.	5 200 000	3 320 000 après 24 h.
— 15, II. . .	5 110 000	3 900 009 —
— 20, II. . .	4 950 000	4 100 000 —
— 14, II. . .	4 900 000	3 680 000 —
— 12, II. . .	4 850 000	3 900 000 —
— 15, III. . .	4 800 000	3 960 000 —
— 15, I . . .	4 800 000	3 000 000 —
— 12, I . . .	4 680 000	3 800 000 —
— 14, I . . .	4 600 000	3 800 000 —
— 1, I. . . .	5 400 000	3 800 000 après 18 h.
— 18, I . . .	4 950 000	3 840 000 —
— 18, II. . .	4 960 000	3 750 000 après 16 h.
— 19, II. . .	5 100 000	4 050 000 après 15 h.

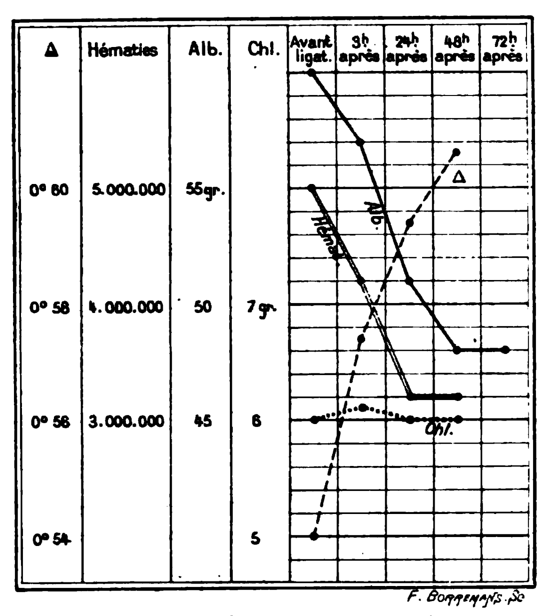
La proportion d'eau contenue dans le sang augmente également :

Exp. 1.	Témoin.	77 p. 100
	Reins liés.	81 —

Au premier abord, on pourrait être surpris de voir la masse du sang augmenter et ce sang devenir plus riche en eau, après la ligature des reins, alors que la cryoscopie montre que la concentration moléculaire du sang s'élève. Mais il est facile, en réalité, de concilier tous ces résultats. L'élévation de la concentration moléculaire indique que le nombre des molécules contenues dans un volume donné de sang est devenu plus considérable ; en effet, l'urine étant un liquide qui enlève au sang plus de molécules dissoutes que d'eau, la suppression de l'urine doit avoir pour résultat d'accroître la proportion numérique de ces molécules dans

1. Il est possible qu'il se fasse, après la ligature des reins, une destruction de globules rouges. Mais on ne saurait expliquer, par cette seule destruction, les variations rapides que subit le nombre des hématies, notamment dans le cas d'injections salines, ni surtout les augmentations numériques que l'on observe parfois.

le sang. Mais il s'agit là de molécules relativement petites. Au contraire, les grosses molécules du sang, les molécules albumineuses, qui ne s'éliminent pas à l'état normal par les reins, demeurent à peu près telles quelles et n'augmentent pas numériquement dans l'ensemble de l'appareil vasculaire pendant la durée de l'expérience. Si bien que, dans la masse augmentée du sang, la proportion relative des diverses sortes de molécules se trouve rompue au profit des



Composition du sang après la ligature du pédicule des reins (expér. 5).

petites. Aussi, dans un volume donné de sang, peut-on trouver un plus grand nombre de molécules totales, c'est-à-dire une concentration moléculaire plus forte, alors que le poids moléculaire total est moindre, par suite de l'augmentation exclusive des petites molécules.

Si les choses se passent ainsi, l'on doit, dans un volume donné de sang, trouver une différence au détriment des albumines dans la proportion relative des albumines et des sels.

Or, c'est ce que nous avons constaté par le dosage de ces substances dans l'expérience 5. On voit sur les courbes ci-

jointes que la diminution des albumines est parallèle à celle des hématies : autrement dit, les albumines diminuent à mesure que la masse du sang augmente. Au contraire, malgré cette augmentation de la masse du sang, le taux des chlorures reste à peu près le même.

Ainsi se trouve expliquée cette contradiction apparente : l'hypertonie du sang coexistant avec l'hydrémie, l'hypoglobulie et l'hypoalbuminose relatives.

En même temps que la proportion d'eau contenue dans le sang augmente, celle des tissus s'accroît également. En effet, étudiant par le dosage de l'extrait sec l'eau renfermée dans un poids donné de chair musculaire des pattes chez les lapins aux reins liés et chez des témoins, nous avons obtenu les résultats suivants :

Exp.	1.	Témoin	72,1	p. 100
		Reins liés	74,6	—
—	3.	Témoin	73,1	—
		Reins liés	73,9	—
—	14.	Témoin	74,0	—
		Reins liés	78,0	—
—	4.	Témoin	76,1	—
		Reins liés	78,2	—

De l'eau s'acccumule donc en excès dans le sang et dans les tissus. Mais, par contre, l'eau passe en plus grande quantité qu'à l'état normal par les voies d'élimination qui subsistent : l'intestin et les poumons.

En effet, la proportion d'eau contenue dans les matières fécales augmente :

Exp.	4.	Témoin	69,3	p. 100
		Reins liés	80,0	—
—	14, II.	Avant la ligature	51,0	—
		Après —	78,0	—
—	14, I.	Avant la ligature	42,0	—
		Après —	46,0	—

De même l'eau exhalée par les poumons augmente :

		Grammes.	
Exp. 7.	Témoin	8,08	en 18 heures.
	Reins liés	10,12	—

		Grammes.	
Exp. 3.	Témoin	6,30	en 9 heures.
	Reins liés	8,80	—
— 1.	Témoin	5,00	—
	Reins liés	6,61	—
— 6.	Témoin	3,99	—
	Reins liés	5,11	—
— 2.	Témoin	5,79	—
	Reins liés	6,51	—

Mais, malgré les éliminations supplémentaires, il reste toujours dans l'organisme un excès d'eau et de molécules dissoutes. Aussi voit-on le poids des animaux diminuer fort peu malgré le jeûne. La perte est nettement plus grande chez les témoins soumis au même jeûne :

		Perte de poids p. 100.	
Exp. 9.	Témoin.	7,48	en 92 heures.
	Reins liés.	5,26	—
— 8.	Témoin.	15,92	en 73 heures.
	Reins liés.	8,45	—
— 7.	Témoin.	14,25	en 49 heures.
	Reins liés.	9,13	—
— 2.	Témoin.	7,50	en 48 heures.
	Reins liés.	5,26	—
— 10.	Témoin.	11,89	en 24 heures.
	Reins liés.	4,83	—
— 1.	Témoin.	8,15	—
	Reins liés.	2,25	—
— 3.	Témoin.	5,92	—
	Reins liés.	4,43	—
— 6.	Témoin.	4,28	—
	Reins liés.	4,03	—

II. — EFFETS DES INJECTIONS SALINES APRÈS LIGATURE DU PÉDICULE DES REINS

Les solutions de chlorure de sodium, aux divers degrés de concentration indiqués plus haut, ont été injectées soit dans les veines, soit sous la peau, à des doses comprises entre 10 et 45 centimètres cubes.

Un premier fait à noter, c'est que, à ces faibles doses, les

injections iso ou hypotoniques produisent peu d'effet. L'injection isotonique dans les veines n'augmente que d'une façon presque instantanée et légère la masse du sang (exp. 12, I et 15, I).

L'injection hypotonique intra-veineuse ne produit aussi qu'une modification passagère de la masse du sang (exp. 16, I et 20).

D'ailleurs, chez l'animal normal, il en est à peu près de même (exp. 21).

L'injection sous-cutanée, on le conçoit, produit cette variation de la masse du sang avec plus de lenteur, parce qu'il faut quelque temps pour que le liquide injecté dans les tissus passe en entier dans les vaisseaux (exp. 22).

La faiblesse de ces variations s'explique : d'une part la dose injectée est trop petite pour modifier par elle-même d'une façon un peu durable la masse de sang ; d'autre part l'écart entre la concentration normale du sang et celle des solutions iso ou hypotoniques employées n'est pas extrêmement considérable ; il n'y a donc pas assez d'eau qui entre dans la circulation et qui en sort pour modifier notablement la masse du sang. Le mécanisme régulateur efface assez rapidement les différences.

Par contre, les solutions hypertoniques peuvent être introduites à un degré de concentration qui s'écarte beaucoup plus de la concentration normale du sang. Aussi les modifications qui en résultent sont-elles plus accentuées et plus intéressantes.

On sait, par les expériences de MM. Hallion et Carrion [1], que, chez l'animal normal, l'injection saline hypertonique provoque une augmentation de la masse du sang (expér. 23, 24, 25). Cette augmentation se produit aussi après ligature du pédicule des reins. Elle n'est pas simplement le fait de la pénétration d'un peu de liquide dans les vaisseaux, car elle est hors de proportion avec la faible dose injectée. Il y a sous ce rapport une différence bien nette avec ce qu'on observe en cas d'injection isotonique ou hypotonique :

1. Hallion et Carrion, *Soc. de biologie*, 2 juin 1900.

Exp. 15. — Reins liés. Injection intra-veineuse (20 cc.).

Injection isotonique. Globules rouges, 3 000 000 avant l'injection; 2 560 000 aussitôt après; 2 950 000 20 minutes après.

Injection hypertonique. Globules rouges, 3 960 000 avant l'injection; 3 660 000 aussitôt après; 2 840 000 30 minutes après.

Exp. 16. — Reins liés. Injection intra-veineuse (10 cc.).

Injection isotonique. Globules rouges : 3 650 000 avant l'injection; 3 750 000 20 minutes après; 3 860 000 1 h. 20 après.

Injection hypertonique. Globules rouges : 3 960 000 avant l'injection; 2 800 000 20 min. après; 3 500 008 1 h. 20 après.

Exp. 17. — Reins liés. Injection intra-veineuse (10 cc.).

Injection hypotonique. Globules rouges : 3 900 000 avant l'injection; 3 950 000 20 minutes après; 3 960 000 6 heures après.

Injection hypertonique. Globules rouges : 3 800 000 avant l'injection; 2 900 000 20 minutes après; 3 650 000 6 h. après.

On voit que la dilution subie par les hématies immédiatement, du fait de la quantité de liquide injectée, est minime (exp. 15); mais 20 ou 30 minutes après, les hématies sont notablement plus diluées dans le cas d'injection hypertonique, et ensuite il y a retour vers l'état primitif. (exp. 16 et 17).

Cette augmentation de la masse du sang, à la suite des injections hypertoniques dans les veines, constitue un danger véritable et peut entraîner la mort, comme nous l'avons vu dans quelques cas, lorsque l'injection était faite presque aussitôt après la ligature. Aussi ne peut-on injecter dans les veines des animaux dont les reins sont liés qu'une faible quantité de solution hypertonique. Mais en cas de menace de mort, la saignée, qui diminue brusquement la masse du sang, peut amener une amélioration rapide.

En même temps que l'augmentation de la masse du sang, l'injection intra-veineuse hypertonique détermine une exhalation pulmonaire d'eau plus forte que l'injection isotonique :

Exp. 13. — Reins liés. Injection intra-veineuse (35 cc.).

Injection isotonique.	Eau exhalée en 9 h. .	3gr,81	par kilo.
— hypertonique.	— . .	5gr,05	—

Le dosage de l'extrait sec montre que le sang contient une proportion d'eau un peu plus forte après l'injection

hypertonique qu'après l'injection isotonique. Par contre, et c'est là un fait particulièrement intéressant, dans les tissus, la proportion d'eau est moindre que dans le cas d'injection isotonique :

Exp. 13. — Reins liés. Injection intra-veineuse (35 cc.).

Inject. isotonique.	Eau du sang.	81 p. 100	Eau des tissus.	76 p. 100
— hypertonique.	—	82,5 —	—	71 —

Si la solution hypertonique, au lieu d'être injectée dans les veines, est introduite sous la peau, ce sont des phénomènes exactement inverses que l'on observe : diminution de la masse du sang et de l'eau exhalée par les poumons, diminution de l'eau du sang, augmentation de l'eau des tissus :

Exp. 18. — Reins liés. Injection sous-cutanée (45 cc).

Injection hypertonique. Globules rouges. . 3 750 000 avant l'injection, 4 100 000 8 heures après.

Injection isotonique.	Eau exhalée en 9 heures. . . .	4gr,7 par kilo.
— hypertonique.	— —	3gr.3 —

Inject. isotonique.	Eau du sang.	82 p. 100	Eau des tissus.	73,3 p. 100
— hypertonique.	—	74 —	—	75,2 —

Il y a donc un balancement remarquable entre l'eau des tissus et celle du sang. C'est que l'augmentation de la masse du sang, après l'injection intra-veineuse hypertonique, est un phénomène régulateur tendant à ramener à un degré plus voisin du degré normal la concentration excessive du sang; de l'eau est empruntée aux tissus pour diluer cet excès de molécules brusquement introduites dans les vaisseaux. Inversement la diminution de la masse du sang après l'injection sous-cutanée hypertonique résulte de ce que de l'eau est empruntée au sang pour rétablir une concentration moins élevée dans les tissus où a été faite l'injection.

Cet appel d'eau, provenant du sang, dans les tissus où a été faite l'injection hypertonique s'observe, d'ailleurs, même chez l'animal dont les reins sont normaux (expér. 26). Au bout de plusieurs heures, le volume du liquide injecté se retrouve à peu près. Néanmoins, des échanges ont eu lieu

entre le liquide et le sang, car la concentration moléculaire de ce liquide a notablement baissé, sans atteindre cependant la normale, et le taux des chlorures a considérablement diminué. D'autre part, dans l'expérience 19, du ferrocyanure de potassium, injecté dans le sang, a passé en quantité notable dans le liquide de cet œdème artificiel. Un double courant s'est donc produit entre le sang et les tissus.

Ces faits sont très propres à mettre en évidence la compensation qui s'établit, au moyen de ce double courant, entre le cycle de la circulation sanguine et celui de la circulation interstitielle, afin de faciliter le retour à l'équilibre des humeurs.

Ils montrent bien aussi que, malgré le trouble apporté à la régulation sanguine par la suppression de l'émonctoire rénal, le mécanisme régulateur n'est pas pour cela détruit : il continue à fonctionner, quoique dans des conditions défavorables.

En résumé, après la ligature du pédicule des reins, *la masse du sang augmente*, parce que de l'eau et des molécules dissoutes restent accumulées en excès dans le sang, malgré l'intervention d'actes régulateurs, tels que les éliminations supplémentaires, le passage de certaines substances dans les tissus, l'accroissement de l'élimination aqueuse par l'intestin et par les poumons; d'autre part, *la concentration du sang s'élève*, parce que l'urine soustrait normalement au sang moins d'eau que de molécules dissoutes.

Mais les molécules ainsi retenues sont petites par rapport aux grosses molécules d'albumine. Aussi, dans un volume donné de sang, l'augmentation numérique des molécules totales ne correspond-elle nullement à une augmentation pondérale. En réalité *le sang devient plus riche en eau*.

C'est pourquoi l'*hypertonie du sang* coexiste avec l'*hydrémie*, l'*hypoglobulie* et l'*hypoalbuminose*.

Les injections salines iso ou hypotoniques à faible dose ne produisent guère de modifications dans l'équilibre des humeurs.

Au contraire, les *injections* fortement *hypertoniques*, même à petite dose, produisent des effets très accusés et tout à fait

opposés selon que le liquide est introduit dans les veines ou sous la peau. Dans les veines, l'injection provoque l'augmentation de la masse du sang et corrélativement celle de l'exhalation d'eau par les poumons. Sous la peau, elle provoque, au contraire, la diminution de la masse du sang et celle de l'exhalation d'eau par les poumons. Dans le premier cas, le sang emprunte aux tissus de l'eau, dans le second, les tissus en empruntent au sang. Dans les deux cas, cet *échange entre le sang et les tissus* est un *phénomène de régulation*, tendant à rétablir l'équilibre osmotique troublé par l'injection.

Expériences.

EXP. 1. — I. *Reins liés.*

Globules rouges avant la ligature. 5 400 000
— 18 heures après. 3 800 000
Eau exhalée en 9 h. 1/2. . . . . . 6gr,61 par kilo.
— du sang (24 heures après). . . . . 81,0 p. 100
— des tissus — . . . . . 74,6 —
Poids avant la ligature. . . . . . . 2 000 grammes.
— 18 heures après . . . . 1 960 —
— 24 — . . . . 1 955 —

II. *Témoin normal.*

Globules rouges avant la ligature. 4 900 000
— 18 heures après. 4 240 000
Eau exhalée en 9 h. 1/2. . . . 5 grammes par kilo.
Eau du saug (24 heures après). . . . . 77,0 p. 100
Eau des tissus — . . . . . 72,1 —
Poids avant la ligature. . . . . . . 2 330 grammes.
— 18 heures après . . . . 2 160 —
— 24 — . . . . 2 140 —

EXP. 2. — I. *Reins liés.*

Eau exhalée en 9 heures (de la 18e à la 27e heure). . 6gr,51 par kilo.
Poids avant la ligature. . . . . . . 1 900 grammes.
— 18 heures après . . . . 1 850 —
— 24 — . . . . 1 840 —
— 48 — . . . . 1 800 —

II. *Témoin normal.*

Eau exhalée en 9 heures (de la 18e à la 27e heure). . 5gr,79 par kilo.

EXP. 3. — I. *Reins liés.*

Eau exhalée en 9 heures. . . . . . 8gr,80 par kilo.

Eau des tissus (24 heures après). 73,9 p. 100 Densité : 1 100

Poids avant la ligature	1 690	grammes.
— 18 heures après	1 630	—
— 24 —	1 615	—

II. *Témoin normal.*

Eau exhalée en 9 heures . . . . . . 6^{gr},30 par kilo.

Eau des tissus (24 heures après). 73,1 p. 100. Densité : 1 112.

Poids avant la ligature	1 940	grammes.
— 18 heures après	1 832	—
— 24 —	1 825	—

Exp. 4. — I. *Reins liés.*

Globules rouges avant la ligature	5 200 000
— 24 heures après	3 320 000
Eau des matières fécales (après 24 h.)	80,5 p. 100
— des muscles —	78,2 —

II. *Témoin normal.*

Eau des matières fécales	69,3 p. 100
Eau des muscles	76,1 —

Exp. 5. — *Reins liés.*

Globules rouges avant la ligature	5 000 000
— 3 heures après	4 200 000
— 24 —	3 200 000
— 48 —	3 200 000
Albumine du sang avant la ligature	60 p. 1 000
— 3 heures après	57 —
— 24 —	51 —
— 48 —	48 —
— 72 —	48 —
Chlorures du sang avant la ligature	6 gr. p. 1 000
— 3 heures après	6^{gr},10 —
— 24 —	6 gr. —
— 48 —	6 gr. —
Cryoscopie du sang avant la ligature	$\Delta = -$ 0°54
— 3 heures après	— 0°57,5
— 24 —	— 0°59,5
— 48 —	— 0°60,5

Exp. 6. — I. *Reins liés.*

Eau exhalée par les poumons de la 16e à la 25e heure . . . . 5^{gr},11 par kilo.

Poids avant la ligature	2 100	grammes.
— 16 heures après	2 050	—
— 25 —	2 010	—

II. *Témoin normal.*

Eau exhalée par les poumons de la 16e à la 25e heure. . . . . . $3^{gr},99$ par kilo.

Poids au début de l'expérience. . .	1 865	grammes.
— 16 heures après.	1 845	—
— 25 —	1 790	—

Exp. 7. — I. *Reins liés.*

Eau exhalée par les poumons :

De la 16e à la 25e heure. . . . . }
De la 40e à la 49e — . . . . . } $10^{gr},12$ par kilo.

Poids avant la ligature.	2 080	grammes.
— 16 heures après.	2 000	—
— 25 —	1 980	—
— 40 —	1 920	—
— 49 —	1 890	—

II. *Témoin normal.*

Eau exhalée par les poumons :

De la 16e à la 25e heure. . . . . . }
De la 40e à la 49e — . . . . . . } $8^{gr},08$ par kilo.

Poids au début de l'expérience. . .	2 140	grammes.
— 16 heures après.	1 993	—
— 25 —	1 985	—
— 40 —	1 850	—
— 49 —	1 835	—

Exp. 8. — I. *Reins liés.*

Poids avant la ligature.	2 130	grammes.
— 15 heures après.	2 060	—
— 25 —	2 030	—
— 49 —	1 990	—
— 73 —	1 950	—

II. *Témoin normal.*

Poids au début de l'expérience. . .	2 010	grammes.
— 15 heures après.	1 860	—
— 25 —	1 835	—
— 49 —	1 700	—
— 73 —	1 690	—

Exp. 9. — I. *Reins liés.*

Poids avant la ligature.	2 280	grammes.
— 17 heures après.	2 250	—
— 26 —	2 235	—
— 89 —	2 160	—
— 92 —	2 160	—

II. ***Témoin normal.***

Poids au début de l'expérience. . .	1 870	grammes.
— 17 heures après.	1 810	—
— 26 —	1 780	—
— 89 —	1 735	—
— 92 —	1 730	—

Exp. 10. — I. *Reins liés.*

Poids avant la ligature.	2 180	grammes.
— 21 heures après.	2 080	—
— 24 —	2 075	—

II. ***Témoin normal.***

Poids au début de l'expérience. . .	1 850	grammes.
— 21 heures après.	1 630	—
— 24 —	1 630	—

Exp. 11. — I. *Reins liés. Injection intra-veineuse* de 25 centimètres cubes de solution saline à 7 1/2 p. 1 000 et *injection sous-cutanée* de 30 centimètres cubes de la même solution, faites 13 heures après la ligature.

Eau exhalée en 9 heures . . . . 4 grammes par kilo.
Eau des tissus (24 heures après). 76,1 p. 100. Densité 1 117.

Poids avant la ligature.	2 150	grammes.
— 18 heures après	2 100	—
— 24 heures —	2 080	—

II. ***Reins liés.*** **Pas d'injection.**

Eau exhalée en 9 heures. . . . 2gr,45 par kilo.
Eau des tissus (24 heures après). 76,3 p. 100. Densité 1 130.

Poids avant la ligature.	2 260	grammes.
— 18 heures après.	2 140	—
— 24 heures —	2 130	—

Exp. 12. — I. *Reins liés. Injection isotonique intra-veineuse* de 40 centimètres cubes de solution saline à 7 1/2 p. 1 000, faite 13 heures après la ligature.

Globules rouges avant la ligature	4 680 000
— — 24 heures après	4 100 000
— — aussitôt après l'injection .	3 800 000
— — 20 minutes après.	3 780 000
— — 48 heures après.	3 680 000

II. ***Reins liés.*** **Pas d'injection.**

Globules rouges avant la ligature	4 850 000
— — 24 heures après.	3 900 000

Exp. 13. — I. *Reins liés. Injection isotonique intra-veineuse* de 35 cen-

timètres cubes de solution saline à 7 1/2 p. 1 000, faite 13 heures après la ligature.

Globules rouges avant la ligature 4 900 000
— — 24 heures après. 4 040 000
Eau exhalée en 9 heures. . . . . . 3gr,81 par kilo.
— du sang (24 heures après) . . . 81 p. 100.
— des tissus — . . . 76 —
Poids avant la ligature. . . . . . . 2 200 grammes.

II. *Reins liés. Injection hypertonique intra-veineuse* de 35 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000, faite 13 heures après la ligature.

Globules rouges avant la ligature 5 100 000
— — 24 heures après. 3 040 000
Eau exhalée en 9 heures. . . . . . 5gr.05 par kilo.
— du sang (24 heures après . . . 82,5 p. 100
— des tissus — . . . 71,0 —
Poids avant la ligature . . . . . . 2 040 grammes.
— 18 heures après. . . . . . . 2 000 —
— 24 — . . . . 1 987 —

Exp. 14. — I. *Reins liés. Injection hypertonique intra-veineuse* de 40 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000, faite 13 heures après la ligature.

Globules rouges avant la ligature. 4 600 000
— — aussitôt après l'injection . 2 000 000
— — 11 heures après — . 3 800 000
Eau des matières fécales avant la ligature. 42 p. 100
— — 24 heures après . 46 —

II. *Reins liés.* Pas d'injection.

Globules rouges avant la ligature 4 900 000
— — 24 heures après. 3 680 000
Eau des matières fécales avant la ligature. 51 p. 100
— — 24 heures après. 98 —
Eau des tissus . . . . 78 —

III. *Témoin normal.*

Eau des tissus. . . . . 74 p. 100

Exp. 15. — I. *Reins liés. Injection isotonique intra-veineuse* de 20 centimètres cubes de solution saline à 7 1/2 p. 1 000, faite 13 heures après la ligature.

Globules rouges avant la ligature 4 800 000
— — 13 heures après. 3 000 000
— — aussitôt après l'injection . 2 560 000
— — 20 minutes après. 3 900 000

II. *Reins liés.* Pas d'injection.

Globules rouges avant la ligature 5 110 000
— — 24 heures après 3 900 000

III. *Reins liés. Injection hypertonique intra-veineuse* de 30 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000, faite 24 heures après la ligature.

Globules rouges avant la ligature 4 800 000
— — 13 heures après. 3 960 000
— — aussitôt après l'injection. . 3 660 000
— — 1/2 heure après. 2 840 000

Exp. 16. — I. *Reins liés. Injection hypotonique intra-veineuse* de 10 centimètres cubes de solution saline à 1 p. 1 000, faite 13 heures après la ligature.

Globules rouges avant l'injection 3 900 000
— — 20 minutes après. 3 950 000
— — 6 heures après. 3 960 000

II. *Reins liés. Injection hypertonique intra-veineuse* de 10 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000, faite 13 heures après la ligature.

Globules rouges avant l'injection 3 800 000
— — 20 minutes après. 2 900 000
— — 6 heures après. 3 650 000

Exp. 17. — *Reins liés. Injection isotonique intra-veineuse* de 10 centimètres cubes de solution saline à 7 1/2 p. 1 000, faite 24 heures après la ligature.

Globules rouges avant l'injection. 3 650 000
— — 20 minutes après. 3 750 000
— — 1 h. 20 après. 3 860 000

II. *Reins liés. Injection hypertonique intra-veineuse* de 10 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000, faite 24 heures après la ligature.

Globules rouges avant l'injection 3 960 000
— — 20 minutes après. 2 800 000
— — 1 h. 20 après. 3 500 000

Exp. 18. — I. *Reins liés. Injection isotonique sous-cutanée* de 45 centimètres cubes de solution saline à 7 1/2 p. 1 000, faite 16 heures après la ligature.

Globules rouges avant la ligature 4 950 000
— — 18 heures après. 3 840 000

Eau exhalée en 9 heures. . . . . 4gr,7 par kilo.
— du sang (24 heures après) . . . . . . 82,0 p. 100
— des tissus — . . . . . . 73,3 —
— des matières fécales avant la ligature. 71,0 —
— — — 24 heures après . 88,0 —

Poids avant la ligature. . . . . . . 1 720 grammes.
— 18 heures après. . . . . . . 1 670 —
— 24 — . . . . 1 645 —

II. *Reins liés. Injection hypertonique sous-cutanée* de 45 centimètres

cubes de solution saline à 100 p. 1 000, faite 18 heures après la ligature.

Globules rouges avant la ligature 4 960 000
— — 16 heures après 3 750 000
— — 8 heures après l'injection. 4 100 000
Eau exhalée en 9 heures. . . . . . . 3gr,3 par kilo.
— du sang (après 24 heures) . . . . 74,0 p. 100
— des tissus — . . . . 75,2 —
Poids avant la ligature . . . . . . 2 160 grammes.
— 16 heures après. . . . . . . 2 110 —

Le liquide recueilli au point de l'injection, 10 heures après, a pour volume 55 centimètres cubes; sa teneur en chlorure de sodium est de 0gr,91. $\Delta = -1°,64$.

Exp. 19. — I. *Reins liés.*

Eau exhalée en 9 heures. . . . . 3 gr. par kilo.
— du sang (24 heures après) . . . . 88,0 p. 100
— des tissus — . . . . 76,6 —
— des matières fécales avant la ligature, . . 62,0 —
— — — après 24 heures. . . 86,0 —
Poids avant la ligature. . . . . . . 2 400 grammes.
— 15 heures après. . . . . . . 2 160 —
— 24 — . . . . . . 2 140 —

II. *Reins liés. Injection hypertonique sous-cutanée* de 45 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000, et *injection intra-veineuse* de 20 centimètres cubes de solution de ferrocyanure de potassium à 5 p. 100.

Globules rouges avant la ligature 5 100 000
— — 15 heures après. 4 050 000
— — 24 — 3 800 000
Eau exhalée en 9 heures 4gr,9
— du sang (24 heures après). . . . . 87,4 p. 100
— des tissus — . . . . 75,3 —
— des matières fécales avant la ligature . . . . 68,0 —
— — — après 24 heures. . . . . 71,0 —
Poids avant la ligature. . . . . . . 2 000 grammes.
— 18 heures après . . . . 1 890 —
— 24 — . . . . 1 920 —

Au bout de 24 heures l'animal est sacrifié. Le liquide injecté sous la peau a pour volume 34 centimètres cubes; sa teneur en NaCl est de 0gr,84. $\Delta = -1°,44$. Il contient du ferrocyanure en proportion à peu près semblable à celle du sang.

Exp. 20. — *Reins liés.*

Globules rouges avant la ligature 4 950 000
— — 24 heures après. 4 100 000

Injection intra-veineuse de 40 centimètres cubes de solution saline *hypotonique* à 1 p. 1 000, faite 24 heures après la ligature.

Globules rouges	aussitôt après		3 640 000
—	—	3 heures après	3 840 000
—	—	24 —	3 750 000

Mort 54 heures après la ligature. Le sérum ($\Delta = -0^{\circ},63$) contient :

NaCl	6gr,29 p. 1 000
Urée	1gr,99 —
Albumine	40 —

Le chiffre normal d'albumine est de 52 à 58 p. 1 000.

. . .

Exp. 21. — *Injection hypotonique intra-veineuse* de 40 centimètres cubes de solution saline à 1 p. 1 000.

Globules rouges	avant l'injection		4 940 000
—	—	aussitôt après	4 100 000
—	—	2 heures après	4 720 000

Une demi-heure après l'injection, émission d'urine (30 cc.) : Densité 1 009. $\Delta = -0^{\circ},42$.

Exp. 22. — *Injection hypotonique sous-cutanée* de 40 centimètres cubes de solution saline à 1 p. 1 000.

Globules rouges	avant l'injection		4 840 000
—	—	aussitôt après	4 750 000
—	—	3 heures après	4 020 000
—	—	5 —	4 550 000

Exp. 23. — *Injection hypertonique intra-veineuse* de 40 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000.

Globules rouges	avant l'injection		4 940 000
—	—	aussitôt après	3 730 000
—	—	25 minutes après	3 950 000
—	—	3 heures après	4 800 000

L'animal urine aussitôt après 30 centimètres cubes et dès la première heure 140 centimètres cubes.

Exp. 24. — *Injection hypertonique intra-veineuse* de 40 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000.

Globules rouges	avant l'injection		5 200 000
—	—	aussitôt après	3 850 000
—	—	1 heure —	4 900 000

L'animal urine aussitôt après 35 centimètres cubes et en une heure 120 centimètres cubes.

Exp. 25. — *Injection hypertonique intra-veineuse* de 30 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000.

Globules rouges	avant l'injection	5 400 000

Globules rouges aussitôt après	. . . . . .	4 100 000
— — 1 heure —	. . . . . .	5 150 000

L'animal urine aussitôt après l'injection 24 centimètres cubes et en une heure 110 centimètres cubes.

Exp. 26. — *Injection hypertonique sous-cutanée* de 45 centimètres cubes de solution saline à 100 p. 1 000.

Globules rouges avant l'injection	. . . . .	5 140 000
— — aussitôt après	. . . .	5 300 000
— — 4 heures après	. . . . . .	4 100 000
— — 6 —	. . . . . .	4 050 000

Polyurie à la 4e heure : 120 centimètres cubes d'urine contenant 3^{gr},20 de NaCl.

A la 6e heure, l'animal est sacrifié. Le liquide injecté n'est pas résorbé entièrement : son volume est de 41 centimètres cubes, contenant 0^{gr},72 de NaCl (au lieu de 4^{gr},50 injectés sous le même volume) et son point cryoscopique est de — 1°,30 (au lieu de — 4°,20).

VII

LES BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS

DU BEURRE, DU LAIT ET DE LA NATURE

COMPARÉS AU BACILLE DE KOCH

PAR MM.

Paul COURMONT et **M. POTET**,

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon

Médecin aide-major à Amiens.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE DU PROFESSEUR ARLOING)

PLANCHE IV

Nous donnons le nom de bacilles « *acido-résistants* » aux bactéries appelées improprement en France « *acidophiles* », qui ont, comme le bacille de la tuberculose, la propriété de résister à la décoloration par les acides. On a longuement discuté, en Allemagne surtout, sur leur nature, leur importance en pathologie et surtout leur parenté avec le bacille de Koch.

Nous avons, depuis deux ans, cultivé et étudié la plupart d'entre eux. Nous avons comparé leurs propriétés morphologiques ou pathogènes à celles du bacille de la tuberculose entretenu dans les conditions les plus diverses et notamment accoutumé à vivre en cultures liquides homogènes. Les travaux poursuivis à Lyon depuis plusieurs années par le professeur Arloing et ses élèves, notamment par l'un de nous, sur les variations de morphologie, de virulence, d'agglutinabilité, de conditions de vie du bacille de la tubercu-

lose humaine, aussi bien que des autres bacilles « acido-résistants », nous mettaient à même de faire cette comparaison dans les meilleures conditions.

Ce sont les résultats de ces études faites à Lyon au laboratoire de médecine expérimentale que nous voulons synthétiser ici en résumant le plus complètement possible les travaux antérieurs aux nôtres.

Nous ne nous occuperons que des bacilles « acido-résistants », trouvés dans le lait, le beurre et la nature et cela pour deux raisons.

Ce sont en effet ceux qui ont été partout les mieux cultivés et étudiés dans leurs caractères morphologiques ou pathogènes et qu'on peut comparer avec le plus de fruit avec le bacille de Koch.

D'autre part, les « acido-résistants » rencontrés chez l'homme ont suscité des recherches fort nombreuses mais assez disparates, et la synthèse en serait fort difficile à l'heure actuelle. Nous ne nous en occuperons qu'accessoirement et selon les besoins du sujet.

On ne cherchera point ici une monographie spéciale de chaque bacille; ce travail a été fait dans la thèse de l'un de nous [1].

Nous voulons, au contraire. en faire une étude d'ensemble d'après les caractères pouvant les rapprocher ou les séparer, et surtout nous comparerons à chaque instant ces caractères à ceux que présente le bacille de la tuberculose.

Nous laisserons donc de côté tous les bacilles acido-résistants trouvés chez l'homme ou l'animal, sain ou malade, pour ne parler que de ceux trouvés dans le beurre ou le lait et dans la nature (poussières, terre, fumier, fourrages), et étudierons successivement :

I. Histoire générale de leur découverte, et classement actuel;

1. Voir *Thèse* de Potet, Lyon, 1902. Ne pouvant analyser tous les travaux parus sur la question, nous insisterons sur les plus importants et les plus récents (pouvoir pathogène, agglutinabilité, etc.); un index bibliographique aussi complet que possible mentionnera ceux qui concernent les bacilles du lait, du beurre et de la nature.

Les chiffres placés dans le texte indiquent les numéros de l'index où il faut se reporter.

II. Habitat, histoire spéciale de leur isolement;
III. Cultures (c. solides; c. liquides homogènes);
IV. Morphologie; propriétés de coloration;
V. Caractères biologiques généraux et agglutinabilité;
VI. Pouvoir pathogène;
VII. Considérations générales; rapports avec le bacille de Koch.

I. — Classification. — Dénomination.

Depuis les beaux travaux d'Ehrlich, en 1882, on sait que le bacille de Koch, coloré par des méthodes spéciales, *résiste* à la décoloration par les acides. On pensa d'abord que cette propriété lui était particulière. Mais on la découvrit chez le bacille de la lèpre, les bacilles de Lustgarten en 1884, d'Alvarez et Tavel (smegma) en 1885, de Gottstein (cerumen) en 1886, c'est-à-dire pendant les quelques années qui suivirent les recherches mémorables de Koch et d'Ehrlich.

Cependant les bactéries « *résistant aux acides* » restaient des exceptions et n'étaient rencontrées que chez l'homme.

Depuis 1896, au contraire, le nombre des bacilles possédant cette propriété s'est considérablement accru, depuis que Koch et Petri (75) ont trouvé dans le lait et le beurre de Berlin des bacilles ressemblant aussi au bacille de Koch par leur résistance aux acides décolorants.

On en a rencontré dans le lait, le beurre, le fromage, sur les plantes, dans les poussières, le fumier, chez l'homme sain ou malade, dans la gangrène pulmonaire, etc.

Le bacille de Koch reste bien toujours le type des bacilles « *résistants aux acides* », mais il n'est plus à ce point de vue dans « le splendide isolement » où semblaient l'avoir placé pour jamais les premières recherches d'Ehrlich.

Point n'est besoin d'insister sur l'immense intérêt qui s'attache à leur étude. Leur ressemblance avec le bacille de Koch peut causer des erreurs regrettables en bactériologie ou en clinique. Leur pouvoir pathogène est fort variable depuis le redoutable bacille de la lèpre jusqu'à l'inoffensif bacille du beurre. La présence d'un grand nombre d'entre

eux dans les sécrétions humaines normales les a souvent fait charger de méfaits dont ils n'étaient pas toujours coupables. Enfin les propriétés communes qu'ils ont souvent avec le bacille de Koch surtout celle de pouvoir donner chez l'animal de véritables tubercules expérimentaux, pose un des problèmes les plus captivants de la bactériologie : parenté avec le bacille tuberculeux de toutes ces bactéries disséminées dans la nature et le saprophytisme du bacille tuberculeux lui-même.

Les Allemands leur ont donné le nom de « *säuerefest* », c'est-à-dire : résistant aux acides ; et appellent « *säuerefestigheit* » cette propriété de résister à la décoloration par les acides. Les Anglais les appellent « *acidfast* », ce qui a la même signification.

En France, on les a dénommés « *acidophiles* ». Ce mot est absolument impropre ; il ne répond pas à la propriété de résister à la décoloration par les acides, et n'est pas davantage la traduction des adjectifs anglais ou allemands. Enfin il peut créer des confusions regrettables, laissant croire qu'il s'agit de bacilles « *qui aiment les milieux acides* » ou les *colorants acides* comme dans la nomenclature d'Ehrlich pour les granulations des leucocytes.

On ne saurait le remplacer par les mots « *pseudo-tuberculeux* » (*Pseudotuberkelbacillen*) ou « *bacilles des pseudo-tuberculoses* », car il y a des bacilles tuberculigènes qui ne sont pas « *résistants aux acides* » ; ce serait une source de confusion. Le terme de « *paratuberculibacilles* » a été proposé par l'un de nous (thèse de Potet, p. 11) ; mais, en définitive, il est encore trop extensif, de même que le mot *paratuberculeux* », car il peut s'appliquer à beaucoup de bacilles tuberculigènes se décolorant par les acides, et d'autre part il n'exprime pas la propriété spéciale de « résistance à la décoloration par les acides ».

Nous proposons donc le terme « *acido-résistant* » comme répondant seul aux adjectifs anglais ou allemands, et donnant *comme eux* le principal caractère qui souvent relie seul ces bactéries entre elles.

Par définition, les bacilles *acido-résistants* comprennent

naturellement le bacille tuberculeux qui n'est que le premier et l'un des plus résistants.

On peut à l'heure actuelle établir la classification suivante de tous ces bacilles en se basant sur leur origine apparente ou réelle.

I. — BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS RENCONTRÉS CHEZ L'HOMME

A. — NATURELLEMENT PATHOGÈNES

1. Bacille de la tuberculose (Koch).
2. Bacille de la lèpre (Hansen).
3. Bacille de la verruga du Pérou (?) (Isquierdo, Nicolle, Letulle, Odriozola).

B. — NON PATHOGÈNES (ou probablement)

1. *Bacilles trouvés chez l'homme sain.*

a) Par Laabs, Mœller, Rabinowitsch, dans diverses sécrétions.
b) Bacille du smegma.
c) Bacille du cérumen, par Bienstock, Gottstein.
d) Bacille du mucus nasal, par Karlinski.

2. *Bacilles trouvés chez l'homme malade.*

a) Dans la gangrène pulmonaire, par Pappenheim, Frænkel, Folli, Mayer; et surtout : Bacille isolé, par Rabinowitsch.
b) Dans les autres affections pulmonaires, par Zahn, Mœller, Flexner, Lichtenstein, Mayer, Ohlmacher, Brit et Leichman.
c) Dans les affections oculaires, par Ginsberg.
d) Dans les affections uro-génitales, par Stolz, Dietrich, Laser, Czaplewski.
e) Dans les fèces d'un typhique, par Mironescu (bacille isolé et cultivé).
f) Dans la lèpre, par Bordoni, Levy, Spronk, Czaplewski, etc.

II. — BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS DES ANIMAUX

1. Bacille de la tuberculose (aviaire, bovine, pisciaire, etc.).
2. Bacille de Mœller (bacille de la *pseudo-Perlsucht* de la vache).
3. Bacille du pis des vaches et du smegma (Cowie).
4. Bacille du fumier (Mœller, Severin, Capaldi ; *Mistbacillus* de Mœller).

III. — BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS DU LAIT ET DU BEURRE

Trouvés par de nombreux auteurs, principalement :

a) Bacille de Petri et Rabinowitsch (beurre).
b) Bacilles de Korn (I et II) (beurre).
c) Bacille de Coggi (beurre).
d) Bacilles de M. Tobler (I, II, III, IV et V) (beurre).
e) Bacille de Markl (beurre).
f) Bacille de Binot (beurre).
g) Bacille du lait de Mœller (*Milchbacillus*).

IV. — BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS RENCONTRÉS DANS LA NATURE

1. *Sur les plantes.*

a) Bacille des graminées (I) (de Mœller ou *Grassbacillus I, Timotheebacille, Bacille de la Fléole*).
b) Bacille des graminées (II), (de Mœller) ou *Grassbacillus II.*

2. *Dans la terre...* etc.

a) Eaux d'égout (Spina-Houston).
b) Sable, terre (Karlinski, Mœller).

3. *Dans le fumier* (Voir origine animale), *Mistbacillus*, de Mœller.

Nous répétons que nous ne nous occupons ici que des bacilles des paragraphes III et IV.

II. — Historique. Habitat. Isolement.

1° *Bacilles du lait et du beurre.* — Les récentes discussions sur les dangers pour l'homme de la tuberculose bovine ont de nouveau appelé l'attention sur les dangers du lait et du beurre.

Mais les chiffres indiquant la teneur de ces substances alimentaires en bacille de Koch varient avec les auteurs.

Löffler (50), Buege (21), Roth (81), Schuchardt (86), Lafar (46), Laser (47), Stutzer, ne donnent pas les mêmes chiffres que ceux d'autres observateurs, tels que Fiorentini (35), Ilkewitsch (56), Obermüller (73), Brusaferro (20), Groning (45), etc. Ces différences peuvent tenir (à part les conditions lo-

cales de contage) au mode de recherche. La présence des bacilles acido-résistants autres que le bacille tuberculeux peut induire en erreur les bactériologistes qui ne font que l'examen microscopique.

En 1896, Koch et Petri décèlent les premiers bacilles acido-résistants dans du beurre de Berlin. Petri (75) injecte du beurre fondu à des cobayes par la voie péritonéale (5 centimètres cubes par animal); les animaux meurent en 15 jours. A l'autopsie, on trouve : « entre les anses intestinales, des restes du beurre injecté; la surface des organes abdominaux est recouverte de membranes, le foie adhère au diaphragme, la rate est incluse dans une fausse membrane inflammatoire; le grand épiploon est enroulé sur lui-même et recouvert de nodules blanchâtres; il y a des granulations grises dans les poumons. Les ganglions mésentériques sont tuméfiés et en partie nécrosés. Dans ces nodules, ces fausses membranes on trouve un grand nombre d'acido-résistants. »

De ces lésions, Petri isola facilement le bacille qui porte son nom.

De son côté L. Rabinowitsch conduisait, peu après, des expériences identiques sur les beurres de Berlin et de Philadelphia. Un bacille, probablement le même que celui de Petri, fut isolé et cultivé par elle, puis étudié dans de nombreux travaux (76, 77, 78, 79).

Dès lors il est prouvé que l'examen microscopique d'un lait ou d'un beurre ne suffit plus; il faut l'inoculation à l'animal (cobaye) et si possible l'isolement des bactéries, pour différencier le bacille de Koch des autres acido-résistants.

Cependant Weissenfeld (97) en 1899, Ascher (7), Abenhauser (1), Bonhoff (17), Nonewitsch (71) en 1900, ne publient que des résultats négatifs au sujet de la recherche de ces bacilles dans le lait ou le beurre de différentes villes.

Mais O. Korn découvre, en 1899, deux nouveaux microbes acido-résistants dans le beurre de Fribourg (42, 43, 44), Herbert (49), Rubner, Obermüller (72, 73), Hormann et Morgenroth (54, 55), trouvent et étudient des bacilles ana-

logues dans le beurre de plusieurs villes d'Allemagne. La même année, Coggi (25) recherchant le bacille de Koch dans le beurre de Milan, isole un nouvel acido-résistant, et Grassberger (44) publie un important mémoire sur les bacilles du beurre et de la margarine.

En 1900 paraissent les travaux de M. Beck (10), Santori (84); en 1901 ceux de M. Tobler à Zurich (93), Martil à Vienne (53), de Moeller (58 à 65), de Berlin, de Binot, à Paris, étudient de nouveaux bacilles de même ordre qu'ils isolent du lait ou du beurre et cultivent.

Dans toutes ces expériences, le *procédé d'isolement* est le même : le beurre est fondu et inoculé à dose variable à des cobayes (voie sous-cutanée ou intrapéritonéale); ces animaux morts naturellement ou sacrifiés, présentent les lésions décrites la première fois par Petri et dans lesquelles les bacilles acido-résistants sont recherchés sur frottis ou dans les coupes et parfois isolés et cultivés.

Beaucoup d'auteurs se sont contentés de signaler des bacilles de ce genre sans les isoler (Gardenghi, M. Beck, Santori, Herbert); d'autres ont décrit ceux qu'ils avaient trouvés, mais les identifiant (ainsi que la plupart des auteurs allemands après eux) à ceux de Petri et de Rabinowitsch (Rübner, Obermüller, Hormann et Morgenroth).

Les bacilles qui ont été décrits par leurs auteurs avec des détails spéciaux sont surtout ceux de *Petri*, *Rabinowitsch*, *Korn* (2 bacilles : I et II), *M. Tobler* (5 bacilles, I, II, III, IV, V), *Coggi*, *Markl*, *Binot*, dans le beurre, et de *Mœller* dans le lait (Milchbacillus). Nous ne parlons que pour mémoire de ceux rencontrés dans la margarine par Rabinowitsch (79), Grassberger (44), Markl (53), et qui n'ont guère été étudiés jusqu'ici.

La fréquence de ces bacilles acido-résistants principalement dans le beurre, et par comparaison avec le bacille de Koch, peut être établie d'après les documents des auteurs dans le tableau suivant :

Noms des auteurs.	Villes.	Chiffres p. 100 des échantillons renfermant des bacilles de Koch.	Chiffres p. 100 des échantillons renfermant d'autres acido-résistants.
PETRI.	Berlin. . . .	Beurre 23,3 p. 100	52,9 p. 100
		Lait 14 —	6,3 —
RABINOWITSCH . .	Berlin. . . .	Beurre 0 —	33 —
	Philadelphia.	Beurre 0 —	26 —
TOBLER.	Zurich . . .	Beurre 16,6 —	41,6 —
COGGI.	Milan. . . .	Beurre 2,12 —	17,89 —

Ce tableau ne donne que quelques exemples. Mais on sera frappé de voir la grande proportion d'échantillons contenant des acido-résistants, autres que le bacille de Koch, et la variabilité des chiffres selon les villes et les auteurs. Il y a, croyons-nous, bien des causes d'erreur dans ces statistiques. Nous verrons que ces bacilles proviennent soit du pis de la vache, soit des poussières du fourrage, etc. Ils possèdent tous la propriété de se multiplier dans le lait. Il est possible que la plupart des laits commerciaux soient infectés par ces bactéries, mais que celles-ci s'y développent plus ou moins selon les conditions de température, etc. Un lait sera donc plus ou moins souillé, et la recherche de ces microbes sera plus ou moins efficace selon les conditions de propreté, de température et de région sans parler du coefficient personnel de l'observateur.

Ces chiffres n'ont donc pas d'autre importance que de montrer la grande fréquence de ces bactéries dans le lait et le beurre consommés.

Leur recherche pourra être faite selon la méthode des auteurs cités; l'examen microscopique ne suffira jamais, il faudra l'*inoculation et la culture*, ces bacilles présentant des caractères de cultures faciles à observer (voir plus loin).

2° *Bacilles trouvés dans la nature* (poussière, fourrage, fumier). — De même que dans le lait, on a souvent mentionné la présence du bacille de Koch dans la nature, dans la terre, les poussières... (Recherches de Marpmann, Schneiderlin, de Chauveau, Lortet et Despeignes, de Mazuschitta, de Herr (50, 52), Aufrecht (8), etc.).

Mais, actuellement, les recherches de ce genre, doivent, pour être valables, se baser sur autre chose que l'examen

microscopique, depuis que l'on a rencontré dans la nature les autres bacilles acido-résistants.

a) *Plantes fourragères.* — C'est en 1898 que Mœller, cherchant à déceler le bacille de Koch sur les végétaux, parvint à découvrir le premier bacille acido-résistant des Graminées (*Timotheebacille* ou *Grassbacillus I*, ou *bacille de la Fléole*), qu'il étudia dans deux mémoires la même année (79-80), puis dans son rapport au Congrès de Londres (85) en 1901. En 1899, Mœller isola un nouveau bacille acido-résistant (*Grassbacillus II*, *bacille des graminées n° II*) (82).

Ils ont été isolés par Mœller par un procédé différent de celui employé pour les bacilles du lait. Après avoir fait des essais infructueux sur un grand nombre de plantes, Mœller remarqua que des macérations de *Timotheus-grass* (Phleum pratense, Fléole des prés) contenaient des bacilles acido-résistants, et réussit à isoler ceux-ci sur plaques de Petri (*Timotheebacille*).

Le Grassbacillus II fut isolé grâce à l'ensemencement direct de plaques de gélatine avec de la poussière sèche de greniers à fourrages (85).

Ces bacilles ont été depuis longuement étudiés par Mayer, Höfscher, Freymuth Nikitine, Lubarsch, surtout au point de vue de leurs propriétés pathogènes.

b) *Terre et fumier.* — Parmi les recherches effectuées avec la terre, les poussières, les déjections animales plus ou moins souillées de matières étrangères, plusieurs sont incomplètes. On s'est souvent contenté de chercher au microscope des bacilles acido-résistants et les uns ont conclu à la présence du bacille de Koch, les autres à celle de simples bacilles acido-résistants non tuberculeux, selon la période où les recherches ont été faites et selon la direction des idées.

C'est ainsi que des bacilles acido-résistants ont été rencontrés dans les eaux d'égout par Spina (111), Houston, cité par Welch (118), mais ne furent pas cultivés. Herr (51), Karlinski (57) ont fait ou cité des recherches analogues, sans conclusion nettement établie.

Aufrecht (8) dit avoir trouvé des bacilles de Koch dans

plus de la moitié des préparations microscopiques faites avec le sable des jardins. Mais Mœller combat cette opinion. Ayant répété ces expériences avec des échantillons de terre, terreaux, gravier de parcs, sable de talus, terre située sous de la mousse, etc., il constata la présence de nombreuses bactéries résistant aux acides, mais différant du bacille tuberculeux par ce fait qu'elles végétaient dans l'eau ou le bouillon et ne tuberculisaient pas l'animal. Ces bactéries semblent, d'après Mœller, appartenir toutes à un seul groupe et pouvoir être identifiées au Grassbacillus II.

D'autre part Mœller (78) a découvert et isolé dans les excréments frais des animaux et dans le fumier, un nouveau bacille acido-résistant auquel il donne le nom de *Mistbacillus* (de *Mist*, fumier). Ce bacille a été étudié dans trois articles en 1898 (79-80), dans son rapport au Congrès de Londres, et par les auteurs cités plus haut qui se sont occupés des bacilles du foin de Mœller.

Déjà en 1895, Severin (109) avait trouvé dans du fumier de cheval des bacilles acido-résistants qu'il n'identifiait pas au bacille de Koch; et Olt (94), en 1897, aurait fait la même constatation dans le contenu intestinal des bovidés, et pensé qu'il s'agissait là des acido-résistants du beurre.

Mais, en somme, le Mistbacillus est le seul de cette origine qui ait été isolé, cultivé, inoculé.

Cycle des bacilles acido-résistants de la nature, du fumier et du beurre. — Ce n'est pas artificiellement que nous avons groupé dans cet article les différents bacilles que nous avons signalés et originaires du lait ou du beurre, du fumier, du fourrage et des poussières.

L'opinion de beaucoup d'auteurs est qu'il s'agit là peut-être des mêmes espèces trouvées dans différents milieux. On vient de voir que ce fut l'idée première de Olt qui identifiait aux bacilles du beurre les acido-résistants des matières fécales des bovidés.

Il semble, d'après Mœller, que les bacilles acido-résistants des poussières, de la terre et de la nature ne soient autres que ses bacilles des graminées. Les recherches de

Herr sur ce point sont fort intéressantes. Cet auteur a prouvé par de nombreuses expériences (84) que le mélange de foin et de terre constitue un excellent terrain de développement pour les bacilles acido-résistants dont l'origine est précisément soit la terre, soit les plantes. Sur treize échantillons de terre et de fourrages mis à l'étuve, il constata dix fois le développement des bacilles acido-résistants. Il croit que la terre est « le grand réservoir d'où les bacilles se dirigent sur les graminées, de là dans le lait et enfin retournent à la terre ».

L'origine des bacilles du beurre ne peut être cherchée, en effet, que dans l'animal producteur ou dans le milieu ambiant.

Une origine qui n'a, croyons-nous, pas été invoquée, est précisément la peau de l'animal. Cowie (31) a rencontré sur le pis des vaches et dans le smegma de divers animaux des bacilles acido-résistants (probablement analogues à ceux du cerumen ou du smegma chez l'homme). Ces bacilles peuvent parfaitement passer du pis des vaches dans le lait et y végéter.

Ou bien les poussières de fourrages, disséminées un peu partout dans les écuries, tombent dans le lait et donnent les acido-résistants du lait; d'autre part, les bacilles du fumier proviendraient naturellement du fourrage ingéré.

Ainsi, leur commune origine est fort probable; elle sera prouvée le jour où toutes ces bactéries seront comparées et identifiées; en attendant, elle est précisément un argument en faveur de l'identification ou tout au moins du rapprochement étroit de ces bacilles.

Enfin la présence dans le grand milieu naturel comme dans le lait, de bacilles ressemblant à ce point au bacille de Koch, soulève des questions de diagnostic bactériologique et d'applications à l'hygiène que nous ne pouvons que signaler ici.

III. — Cultures[1].

Presque tous les bacilles en question présentent une grande vitalité dans les conditions les plus diverses. Ils poussent rapidement (en quelques heures parfois) sur presque tous les milieux usuels de laboratoire. La température optima de développement varie de + 15° ou + 18° à + 38° pour la plupart.

A. Milieux solides [2]. — La *gélose peptonée, simple ou glycérinée, la pomme de terre glycérinée* donnent des cultures exubérantes; le sérum de cheval gélifié est un milieu bien moins favorable. Les cultures se développent bien sur *gélatine*, celle-ci n'étant pas liquéfiée. Sur gélose ou pomme de terre les cultures diffèrent d'aspect suivant les bacilles; certaines sont d'emblée formées d'un enduit épais, visqueux, gras et vernissé; d'autres sont plus sèches, parfois écailleuses, souvent plissées et contournées en mamelons ou en circonvolutions avec une surface mate. Certaines se rapprochent beaucoup, sous l'un ou l'autre de ces deux types, des cultures de tuberculose soit aviaire (type gras), soit humaine (type sec et plissé).

Mais ces caractères extérieurs sont souvent contingents, dépendant de conditions accessoires du milieu : plus ou moins grande humidité, température, âge, etc. Il est fréquent de voir la culture jeune d'un bacille être plate, grasse, vernissée, et devenir plus tard sèche, mate et plissée. Sur des échantillons différents d'un même milieu, un même bacille montrera des aspects un peu divers.

Il en est de même du *pouvoir chromogène* de ces cultures solides.

Presque tous les « acido-résistants » donnent des cultures colorées (voir la planche IV). Cette coloration varie, suivant les espèces, du jaune paille au jaune d'or, ou du saumon

1. Voir, dans les travaux des auteurs et la thèse de Potet, les détails des cultures de chaque bacille.

2. Voir les figures des cultures sur milieux solides (pl. IV).

clair au rouge corail. Bien peu restent blanches ou paille pendant longtemps.

Quelques-unes sont d'un gris sale (bacille de Markl).

D'autres ont un pouvoir chromogène à peu près fixe, ne variant guère avec l'âge et les milieux. Par exemple le bacille *Tobler I* est dès les premiers jours d'un beau rouge corail (voir fig. I de la planche IV); le *Timothée bacille de Mœller* est presque toujours d'une belle couleur de cuivre rouge (voir fig. III de la planche IV).

La plupart se foncent en couleur à mesure que les cultures avancent en âge; blanches ou jaune paille au début, elles deviennent dorées ou cuivrées ou saumon foncé avec le temps.

De même la température, la lumière, la composition du milieu, influent souvent beaucoup sur leur pouvoir chromogène.

Nous avons remarqué que les milieux glycérinés (gélose surtout) donnent des cultures beaucoup plus chromogènes. Par exemple, les deux bacilles des graminées de Mœller restent presque toujours blanchâtres sur gélose simple, et très chromogènes sur gélose glycérinée. De même la carotte glycérinée nous a paru un milieu très chromogène, souvent plus que la pomme de terre. Tel bacille pousse blanc ou crème sur pomme de terre et jaune foncé sur carotte.

Ces caractères extérieurs de culture sont donc très variables. Adami faisait remarquer déjà (22) au Congrès de Londres, combien le même échantillon présentait de caractères différents suivant les laboratoires. Nous ne pensons pas qu'il faille leur attacher beaucoup d'importance pour la différenciation des espèces.

Il en est de même du caractère de crépitement à la flamme que ces cultures possèdent ou non, suivant leur âge, leur sécheresse, etc., et qui n'a pas plus de valeur ici que pour différencier l'origine des cultures de tuberculose.

B. Cultures liquides. — Tous ces bacilles poussent abondamment sur bouillon peptoné simple ou glycériné en formant un voile gras plus ou moins lisse ou plissé, souvent avec dépôt abondant; entre les deux, le liquide reste limpide

ou bien montre des flocons ou des filaments. Le voile de surface et même le dépôt peuvent présenter la coloration des cultures solides, généralement moins intense.

Dans *le lait* ces bacilles poussent bien, sans le coaguler, en donnant un dépôt ou une pellicule chromogène, ou en transformant la teinte générale du milieu qui devient jaune sale, ou grisâtre, ou rosé.

Cultures liquides homogènes[1].

MM. Paul Courmont et Descos ont cherché à cultiver ces bacilles en bouillon, non plus en voile, comme la plupart des auteurs, mais en culture d'un trouble homogène. « Ceci avait un double but : comparer ces cultures homogènes de bacilles « acido-résistants » aux cultures analogues du bacille de la tuberculose humaine, et chercher leur agglutination par les sérums spécifiques ou autres.

» Pour obtenir de telles cultures liquides homogènes, nous nous sommes servis du procédé préconisé par M. le professeur Arloing (3) pour le bacille de Koch et dont la manœuvre essentielle consiste dans l'*agitation journalière et fréquente des bouillons*. Nous nous sommes servis avec succès de bouillon peptoné de bœuf ou de veau, soit glycériné à 6 ou 4 p. 100, soit non glycériné. Les matras employés étaient à long col pour faciliter l'agitation violente. La température de l'étuve était + 37 degrés.

» L'agitation violente a pour but de briser et fragmenter le voile et les grumeaux, d'aérer le milieu et d'obliger les bacilles à végéter isolés ou en très petits amas.

» Les résultats sont variables selon les échantillons de bacilles ; mais nous sommes arrivés le plus souvent à rendre leurs cultures homogènes.

» Ceux qui ont donné les cultures les plus homogènes sont les bacilles du beurre de Rabinowitsch, Binot, Tobler II et V, Korn I et Coggi, le bacille de la gangrène pulmonaire de Rabinowitsch. Les bacilles Timothée et Mist (de Mœller)

1. Paul Courmont et Descos, Cultures liquides homogènes et mobilité des bacilles acido-résistants (*Soc. de biologie*, 29 nov. 1902.

se sont accoutumés plus tardivement et moins complètement. Les bacilles du beurre, Korn II, Tobler II et IV n'ont donné que des cultures imparfaitement homogènes; mais nous croyons qu'on arriverait pour eux aux mêmes résultats que pour les précédents, avec du temps et de la patience.

» Nos essais ont été poursuivis pendant dix mois environ et jusqu'à la douzième génération. Ils s'accoutument de mieux en mieux à ce mode de culture avec les ensemencements successifs. Mais réciproquement, si on les abandonne au repos pendant plus de vingt-quatre heures, presque tous reviennent à leur type de culture en voile et avec dépôt; en très peu dc temps, on peut perdre ainsi tous les efforts antérieurs. En effet, ces microbes végètent très vite et abondamment; le voile se forme parfois en quelques heures. Aussi l'agitation fréquente (au moins 2 fois par jour) est nécessaire. Il y a là une différence très nette avec ce qu'on observe pour les bacilles de la tuberculose accoutumés aux cultures homogènes. Avec le bacille de Koch, on obtient plus difficilement et pas toujours la culture homogène. Mais lorsqu'elle est obtenue, elle se conserve homogène en générations successives avec plus de facilité; le voile ne se forme que lentement et après plusieurs jours de repos.

» Les cultures bien homogènes de bacilles « acido-résistants » montrent un trouble uniforme, avec des ondes soyeuses à l'agitation comme les bacille d'Eberth, bacille coli ou bacille de Koch en culture analogue. Au microscope, il y a cependant presque toujours des petits amas formés de quelques bacilles réunis; mais on voit un grand nombre de bacilles bien isolés.

» Nous avons recherché spécialement la mobilité de ces éléments, dans des préparations en gouttes entre lame et lamelle, sans aucune coloration. Les cultures les plus favorables sont les cultures jeunes, âgées de quelques jours. Nous avons constaté, dans ces conditions, l'immobilité de la plupart des bacilles réunis en amas, mais aussi la mobilité très nette et souvent très active des éléments isolés ou réunis par deux (probablement les individus les plus jeunes et les mieux adaptés). Ces mouvements actifs se distinguent très

nettement des mouvements passifs ; les bacilles se meuvent en tous sens, pivotent sur leur axe, remontent parfois le courant des autres molécules, etc. Ces mouvements ne sont pas toujours très rapides; un peu moins rapides, en général, que ceux du bacille d'Eberth par exemple, analogues à ceux du bacille de Koch en culture homogène. Il va sans dire que nous nous sommes toujours assuré de la pureté de nos cultures.

» Nous avons fait ces constatations pour tous les bacilles « acido-résistants » énumérés plus haut. Un des plus mobiles nous a paru être le bacille du beurre de Coggi; un des moins mobiles est le Timothée bacille de Mœller.

» Ces faits d'adaptation sont intéressants, car tous les auteurs notent ces bacilles comme immobiles. Ils sont à rapprocher de ce que l'on constate dans les cultures homogènes du bacille de Koch. »

Examinés au microscope sans coloration, ces bacilles se présentent surtout sous deux aspects principaux. Les bacilles Rabinowitsch, Coggi, Korn I, Tobler II, Binot, se montrent comme des bacilles uniformes réguliers, non granuleux. Les bacilles Grass I et II au contraire montrent des formes plus fines, moins régulières, granuleuses, donnant parfois l'impression d'une fine chaînette streptococcique. Le Mistbacille ressemble beaucoup à ces derniers.

Polymorphisme; variations des acido-résistants et du bacille de Koch.

Nous trouvons donc dans l'étude des acido-résistants un exemple très net du polymorphisme et des propriétés évolutives qui se rencontrent chez un grand nombre de bactéries ou de champignons inférieurs.

Vitalité, pouvoir chromogène, aspect extérieur des cultures solides ou liquides, tout cela peut se modifier soit accidentellement, soit au gré de l'expérimentateur. Et ces faits deviennent fort troublants, lorsque, après avoir effacé en partie les limites plus ou moins artificielles séparant les bactéries entre elles ou d'avec les bacilles tuberculeux, on

cherche la valeur des caractères de différenciation généralement invoqués pour établir les cadres spécifiques.

D'après les recherches des auteurs et celles que nous avons faites nous-mêmes, il faut identifier un grand nombre des bacilles acido-résistants que nous étudions ici, au moins au point de vue des caractères de leurs cultures.

Il est fort possible que tous les bacilles étudiés dans le beurre, le lait et la nature appartiennent à une seule espèce et n'en soient que des variétés. Nous pensons, d'après l'étude de leurs caractères, que tous les bacilles du beurre seraient identiques, sauf peut-être le Korn II et certains Tobler qui ont des caractères spéciaux. Quant aux bacilles des graminées et du fumier ils présentent certains caractères distinctifs, d'ordre vraisemblablement secondaire mais assez nets, d'avec les bacilles de beurre. Le Timothée, le mieux étudié, semble mériter une place à part.

En somme, nous arriverions au classement suivant :

BACILLES DU BEURRE DU LAIT ET DE LA NATURE

1° Bacille du beurre de Petri-Rabinowitsch, auxquels doivent être identifiés les bacilles du beurre de Coggi, Binot, Korn (I), Tobler (II et IV) et le *Milchbacillus* ou bacille du lait de Mœller.

2° Bacille (II), (beurre) de Korn.

3° Bacille (I), (beurre) Tobler et bacille de Markl?

4° Bacilles (III et V), (beurre) de Tobler.

5° Bacilles des graminées et du fumier : Timothée ou Grass. (I), Grass. (II) et Mist.

Encore n'avons-nous pas la prétention de faire autre chose qu'un groupement provisoire et dont les cadres sont appelés à être plus ou moins remaniés.

Les caractères différentiels de ces bacilles avec les diverses races de bacilles de la tuberculose (humaine, aviaire, bovine, pisciaire...) semblent nets au premier abord. Le bacille de Koch paraissait, il y a quelques années, pourvu de caractères bien nets, bien définis, et bien éloigné de tous ces acido-résistants qui poussent vite, sur tous les milieux, entre des limites de température très éloignées, qui ont un remarquable pouvoir chromogène.

Mais aucun de ces caractères ne semble rigoureusement différentiel depuis les découvertes récentes, surtout celle des cultures homogènes de tuberculose de S. Arloing et de l'adaptation du bacille de Koch aux températures basses.

Cultivé longtemps en laboratoire à l'état de cultures homogènes en bouillon suivant la méthode de S. Arloing, le bacille de la tuberculose humaine prend des caractères qui le rapprochent beaucoup de certains acido-résistants du beurre ou de la nature. On arrive à le faire végéter assez abondamment en bouillon peptoné simple ou sur agar non glycériné comme les autres bacilles acido-résistants [1].

En partant des cultures liquides homogènes, on obtient sur milieux solides des cultures grasses, vernissées, non plissées, absolument semblables à celles du bacille aviaire [2] (J. Nicolas, S. Arloing et P. Courmont) et de certains acido-résistants. Le pouvoir chromogène des cultures de bacilles de la tuberculose humaine est très variable aussi. J. Nicolas a obtenu artificiellement des cultures colorées jaunes ou rougeâtres, grasses et vernissées, ressemblant de tout point à telles cultures des bacilles du beurre de Petri, de Korn, de Tobler.

L'un de nous a souvent constaté la coloration rouge brique ou saumon de certaines cultures, typiques d'ailleurs, de tuberculose humaine.

Il n'est pas jusqu'à l'accoutumance aux températures élevées qu'on n'ait pu modifier chez le bacille de Koch. On sait que le passage par le corps des animaux à sang froid [3] (orvet pour Mœller, carpe ou grenouille pour Bataillon, Dubar et Terre) modifie le bacille de la tuberculose humaine en un bacille qui peut végéter aux basses températures (18°), comme les acido-résistants du beurre ou du foin.

1. Voir S. Arloing et P. Courmont, Le séro-diagnostic de la tuberculose (*Gaz. des hôpit.*, 1er décembre 1900).

2. J. Nicolas, Sur les caractères macroscopiques des cultures de tuberculose humaine et aviaire (*Lyon médical*, 8 octobre 1899); — S. Arloing et P. Courmont, Transformation du bacille de Koch d'origine humaine en une variété possédant la plupart des caractères de la tuberculose aviaire (*Congrès international de médecine*, Paris, 1900).

3. Voir Terre, Le bacille de la tuberculose des poissons (*Thèse* de Lyon, 1902).

L'un de nous (P. Courmont) est même arrivé à faire pousser à + 25 et + 20°, par une accoutumance progressive, le bacille de la tuberculose humaine de S. Arloing, entretenu en cultures liquides homogènes. A + 20 et + 25°, des matras de bouillon glycériné ensemencés un peu abondamment et agités comme les cultures homogènes à l'étuve donnent une végétation plus faible qu'à + 37°, mais très notable, et le trouble du milieu est très marqué au bout de quelques semaines[1]. On obtient ainsi *in vitro* la transformation que les auteurs cités plus haut ont créée par le passage par l'animal.

De telles cultures du bacille de la tuberculose, poussant sur les milieux non glycérinés, végétant à basse température, produisant sur pomme de terre ou gélose des enduits gras, luisants, non plissés, souvent très chromogènes, se rapprochent d'une façon inquiétante de celles de la plupart des autres acido-résistants. Il y a certainement moins de différences apparentes entre les premières et les secondes qu'entre une culture classique de bacille de Koch, et la même culture adaptée et transformée comme il vient d'être dit.

Et réciproquement on peut artificiellement rapprocher certains acido-résistants du type des cultures classiques de tuberculose. « On peut, dit Mœller (59), à l'aide de moyens de culture ingénieux, rapprocher tellement le *Timothee-bacille*, du moins dans ses caractères extérieurs, du bacille de la tuberculose, qu'il prend les conditions d'existence de celui-ci. Il se développe alors lentement, ses cultures prennent un aspect presque semblable à celui de la tuberculose. » Cependant, pour Mœller, on ne peut arriver à confondre l'une avec l'autre ces deux bactéries.

Il est certain que tous ces rapprochements sont artificiels. Les cultures de bacille de la tuberculose ne se modifient, comme il a été dit, que difficilement et au bout d'un long temps. En pratique les acido-résistants de beurre, etc., se distinguent

1. Ces essais n'ont réussi qu'avec le bacille homogène d'Arloing et ont échoué avec deux autres échantillons moins bien accoutumés aux cultures homogènes.

aisément du bacille de Koch par leur vitalité très grande, leurs cultures rapides et exubérantes, leur pouvoir chromogène habituel, leur développement sur gélatine, etc. Nous-mêmes avons fait remarquer des caractères de différenciation à propos des cultures homogènes des acido-résistants.

Il n'en est pas moins troublant de voir qu'aucun de ces caractères n'est absolu et de se demander si la nature ne peut, dans des conditions inconnues, opérer des transformations complètes que nous ne pouvons qu'ébaucher en laboratoire.

Il reste, il est vrai, d'autres caractères de distinction entre les acido-résistants: morphologie, agglutination, virulence. Étudions-les.

IV. — Morphologie. — Structure. — Coloration.

L'aspect, la forme, les dimensions des acido-résistants sont variables selon les bacilles et aussi selon les milieux et les conditions de culture.

Il nous est impossible de résumer ces caractères pour chacun d'eux, quelle que soit leur importance. (Voir thèse de Potet.)

Nous avons indiqué au paragraphe précédent leur aspect en cultures liquides homogènes non colorées.

En préparations colorées leur aspect se rapproche ou s'éloigne au contraire beaucoup du bacille de Koch suivant les cas. La plupart sont plus gros que ce dernier, ou du moins plus larges, plus trapus, beaucoup moins élancés (bacille II de Korn, bacilles I et V de Tobler, etc.). Mais beaucoup présentent l'aspect granuleux de la tuberculose (bacille de Petri et Rabinowitsch, bacille de Mironescu, etc.). A par les formes bacillaires ordinaires, un grand nombre de ces microbes ont des formes filamenteuses (bacille II de Tobler, par exemple), ramifiées (bacilles I de Korn, de Tobler, Grass-bacillus II), avec massues (bacilles de Korn, Grass et Mist-bacillus et Milchbacillus de Mœller).

Dans des lésions produites avec certains d'entre eux, les auteurs ont obtenu des formes curieuses qui tendraient plu-

tôt à rapprocher ces bacilles du bacille tuberculeux, qu'à les en éloigner: formes rayonnées avec massues et crosses rappelant l'aspect de l'actinomycose, obtenues par Schultze (87), Lubarsch (51), avec le Timotheebacille.

Nous n'avons pas besoin de rappeler ici la pléiomorphie du bacille de Koch prouvée depuis Babes (9), Friedrich (39), Fishel (37), Lubarsch (51), Metchnikoff (56), Schulze (87), qui fait rapprocher ce bacille des champignons rayonnés. C'est d'ailleurs sous le titre général de « strahlenpilze » que Lubarsch et d'autres étudient les bacilles acido-résistants que nous citons ici.

Ajoutons enfin que, dans les lésions, certains bacilles résistent bien mieux à la décoloration par les acides que dans leurs cultures.

Freymuth (38), inoculant à des animaux à sang froid le Timothee et le Grassbacille II, a observé dans les lésions des bacilles granuleux, très résistants aux acides, et difficiles à distinguer d'avec le bacille de Koch.

En cultures quelconques, tous ces bacilles restent colorés par la méthode de Gram, et, par définition, résistent à la décoloration par l'alcool ou les acides.

Résistance à la décoloration par les acides.

Il est paradoxal d'affirmer que c'est un des points les moins méthodiquement étudiés. Les auteurs ne se sont pas toujours servis du même procédé de coloration ou du même acide décolorant. De plus, certains bacilles sont plus résistants lorsqu'ils sont jeunes, d'autres, lorsqu'ils sont âgés. Cependant les travaux de nombreux auteurs, et les recherches que nous avons faites uniquement par la méthode de Ziehl-Hauser, conduisent aux résultats suivants:

Les bacilles en question ne sont pas tous « résistants » au même degré. Les uns le sont à peu près autant que le bacille de Koch, les autres le sont beaucoup moins et ne présentent qu'une résistance relative. Les plus résistants sont : les *bacilles de Petri-Rabinowitsch*, *Coggi*, *Korn II*, *Binot*, *Tobler I*, *Timothee*, *Grass II* et les *Mistbacillus* et *Milchbacillus de Mœller*. Les autres *bacilles de Tobler* sont

très peu résistants; les *bacilles Korn 1* et *Markl* ont une résistance intermédiaire.

Au point de vue de la comparaison avec le bacille de Koch, il semblerait que le degré très peu élevé d'«acido-résistance» dût éloigner définitivement ces derniers du bacille de Koch. Mais on sait que les cultures liquides homogènes de ce dernier perdent en partie, surtout lorsqu'elles sont jeunes, leur résistance (S. Arloing, J. Nicolas, Paul Courmont)[1]. Marmorek a démontré le même fait pour les jeunes cultures en voile.

Là, comme ailleurs, on trouve tous les degrés de résistance aux acides, qu'il s'agisse des bacilles du beurre, etc., ou du bacille de Koch authentique.

La cause de cette résistance est d'ailleurs la même dans les deux cas. Koch (40) a montré que son bacille présente sa réaction colorante caractéristique grâce à une substance qui, même isolée à l'état amorphe, possède la résistance aux décolorants, et que cette substance est un acide gras, non saturé, insoluble dans l'alcool à froid, soluble dans l'éther, très difficilement saponifiable. On peut l'extraire du corps des bacilles par une solution chaude de soude caustique, et les bacilles perdent ainsi leur propriété spéciale de coloration et de résistance.

Bulloch (22) a montré que le bacille de la Fléole (Timothée) contient, comme le bacille de Koch, des acides gras et de la cire, en dehors de corps protéiques et de substances chitinoïdes. La cire retirée de ces bacilles résistait à la décoloration par les acides, tandis que les bacilles qui en étaient privés ne possédaient plus ce caractère.

Le rapprochement amené par *la résistance aux acides* est donc bien légitime; il constitue plus qu'un caractère superficiel et prouve une grande analogie de stucture entre le bacille de Koch et les autres bacilles acido-résistants.

1. S. Arloing et P. Courmont, Le séro-diagnostic de la tuberculose, *loc. cit.*

V. — Caractères biologiques généraux. — Agglutinabilité et pouvoir agglutinogène.

Nous avons suffisamment insisté sur la vitalité, le développement rapide sur tous les milieux et à des températures très variables, le pourvoir chromogène des cultures, la mobilité des jeunes éléments des cultures homogènes, pour ne pas y revenir ici. Rappelons qu'ils sont tous aérobies comme le bacille de Koch. Ils ne liquéfient pas la gélatine, ne coagulent pas le lait, et ne forment pas de gaz. Certains forment un peu d'indol (*bacille I de Korn*, *bacille de Rabinowitsch*, *bacille II de Tobler*, *Timotheebacille*), d'autres de l'alcali (*bacille II de Korn*). Plusieurs donnent une odeur ammoniacale assez désagréable.

Restent deux points de très haute importance : l'agglutination et la virulence de ces bacilles.

Agglutination.

Cette question n'a été étudiée à fond que par MM. Paul Courmont et Descos[1], précisément dans le but de chercher des points de rapprochements ou de séparations entre les différents acido-résistants et surtout entre ceux que nous étudions ici et le bacille de Koch.

Mme Rabinowitsch avait bien dit en passant avoir vu plusieurs fois des cultures du *bacille du lait et du beurre* (de Rabinowitsch) être agglutinées par *différents sérums* comme le bacille de la tuberculose cultivé à l'état homogène.

R. Koch (41), dans son gros mémoire sur l'agglutination du bacille tuberculeux, tranche le problème en quelques lignes, mais sans donner ni chiffres, ni expériences. Le sérum très agglutinant d'un animal tuberculiné « agglutinait, dit Koch, le bacille de la pommelière, les bacille de la tuberculose pisciaire, aviaire, de la couleuvre, le bacille d'Arloing et Courmont, les bacilles du beurre, ceux des graminées de Mœller

1. Paul Courmont et A. Descos, L'agglutination des bacilles acidophiles *Journal de Physiol. et pathol. générale*, 1902, n° 6.

et tous les autres bacilles acido-résistants. Inversement, le sérum des animaux inoculés avec ces divers microbes pouvait agglutiner les bacilles de toute cette série, y compris celui de la tuberculose humaine. Les différentes espèces de cette série, reconnaissables à leurs propriétés de coloration, sont tellement voisines entre elles, au moins quant à la substance agglutinée par le sérum, qu'il est impossible de les différencier par l'agglutination. »

Mœller (66) reproduit l'affirmation de Koch. De Nobele et Beyer[1] ont observé l'agglutination par un sérum humain « soit du bacille de la tuberculose humaine, soit de plusieurs variétés de bacilles acidophiles, entre autres celui du beurre de L. Rabinowitsch. »

Enfin, W. Defalle[2], dans un travail tout récent, observe au contraire que les bacilles acidophiles en général sont peu « agglutinables » et peu « agglutinogènes » ; l'inoculation au chien du mycobactérium Phlei (ou Timotheebacille de Mœller) à de très fortes doses (jusqu'à 100 cc. au total) ne donne qu'un très faible pouvoir agglutinant sur le bacille homologue.

Voilà deux ordres d'affirmations contradictoires.

La question était donc à peine effleurée dans quelques phrases éparses dans ces mémoires, et le problème entièrement à résoudre.

MM. P. Courmont et Descos ont cherché :

1° Si les sérums « acido-résistants », c'est-à-dire d'animaux inoculés avec certains bacilles acido-résistants, sont agglutinants, soit pour le bacille inoculé, soit pour les autres bacilles acidophiles ;

2° Si les sérums acido-résistants agglutinent le bacille de la tuberculose humaine ;

3° Réciproquement, si les sérums *tuberculeux* (d'hommes ou d'animaux tuberculeux) agglutinent les autres bacilles acido-résistants comme ils agglutinent le bacille tuberculeux humain.

1. De Nobele et Beyer, L'agglutination du bacille d'Arloing et Courmont, Gand, 1902.

2. W. Defalle, Rôle de l'enveloppe des microbes dans l'agglutination (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1902).

Les bacilles acido-résistants sur lesquels l'agglutination a été essayée sont les bacilles *du beurre de Rabinowitsch*, *Korn I*, *Korn II*, *Tobler II et V*, *Binot*, *Coggi*, les *Timothee* et *Mistbacilles* et le *bacille de la gangrène pulmonaire de Rabinowitsch*.

Trois tableaux annexés au mémoire de MM. P. Courmont et Descos donnent les chiffres exacts du pouvoir agglutinant des sérums, de l'âge des cultnres, etc.

Voici la partie essentielle de leurs résultats :

1° *Pouvoir agglutinant des sérums acido-résistants sur les bacilles acido-résistants.*

« Cette série d'expériences devait mettre en évidence en même temps : le pouvoir *agglutinogène* de ces cultures (c'est-à-dire la propriété de développer le pouvoir agglutinant dans le sérum des animaux inoculés), et leur *agglutinabilité* respective vis-à-vis des sérums *homologues* (animaux inoculés avec le bacille à agglutiner) ou *hétérologues* (animaux inoculés avec les autres bacilles acidophiles).

« Nous avons employé le *bacille du beurre de Binot* et le *bacille I de Korn* pour l'inoculation. Les sérums ainsi obtenus ont servi à l'agglutination de toutes les cultures homogènes.

« Nous avons choisi le chien comme sujet et la voie sous-cutanée comme voie d'inoculation; car dans les mêmes conditions, on obtient des sérums très agglutinants pour le bacille homologue, en inoculant les bacilles tuberculeux homogènes.

« Expérience I (avec bacille Binot). — Chienne âgée, de 10 kilogrammes, inoculée sous la peau; doses de 1 à 3 centimètres cubes; reçoit 7cc,5 en 30 jours de culture liquide homogène en bouillon glycériné âgé de 2 mois. Nombreux et gros abcès; amaigrissement. Saignée avant les inoculations et 18 jours après la dernière. Sacrifiée et autopsiée 1 mois après cette inoculation : deux petits nodules tuberculiformes dans les poumons renfermant du bacille Binot.

« Exp. II (avec bacille I de Korn). — Chien jeune, de 12 kilogrammes; reçoit sous la peau en 30 jours, par doses de 0cc,5 à 1 centimètre cube, 3cc,5 de culture âgée de 2 mois en bouillon glycériné. Pas d'abcès, pas d'amaigrissement, pas de fièvre. Saignée avant les inoculations, après la 3e (1cc,5), et 7 jours après la dernière (3cc,5).

« Les cultures agglutinées avec ces sérums furent de 8e, 9e et 11e génération, de 10 à 15 jours d'âge, et diluées [1] avec de l'eau salée jusqu'à ce

1. Voir pour la dilution des cultures des bacilles tuberculeux employées pour le séro-diagnostic : S. Arloing et P. Courmont, Technique du séro-diagnostic (*Province médicale*, mai 1902).

qu'elles aient toutes le même degré de trouble et qu'elles ne soient pas trop épaisses et trop résistantes à l'agglutination.

« La technique de l'agglutination fut la même que celle employée à Lyon pour le séro-diagnostic de la tuberculose.

« Le mélange était fait à 1 p. 10 ou 1 p. 15, à 1 p. 30, 1 p. 100, et même plus loin s'il y avait lieu. L'agglutination était observée d'heure en heure jusqu'à 8 heures et même parfois 24 heures, à l'œil nu et au microscope. »

Le sérum du chien Binot n'agglutine que faiblement le bacille Binot et les autres cultures.

L'expérience II (chien *Korn I*) fut un peu plus significative. « Il semble bien que les inoculations aient développé un certain pouvoir agglutinant sur la culture homologue (*Korn I*) ou certaines cultures voisines. Essayé sur les cultures *Korn I* et *Binot* : avant l'inoculation, après la 3e injection et après la dernière, le sérum de ce chien est chaque fois un peu plus agglutinant, mais le résultat est faible.

« Le taux de l'agglutination et les conditions de lenteur où elle se produit ne permettent d'établir aucune conclusion bien précise sur le rapprochement de ces bacilles acidophiles entre eux à ce point de vue; sauf que les *bacilles Binot* et *Korn I* ne paraissent guère agglutinogènes.

« Comparativement aux bacilles tuberculeux humains homogènes que nous avons employés, les différences suivantes sont évidentes.

« *a*) Les bacilles tuberculeux humains (*bacille Arloing* et *P. Courmont H.*) sont bien plus agglutinogènes. Deux chiens inoculés respectivement avec les deux échantillons, dans les mêmes conditions, exactement en même temps que la chienne *Binot*, ont fourni des sérums très agglutinants (+ 200 et + 900).

« *b*) L'agglutination des cultures de bacilles acido-résistants par les sérums homologues est bien moins rapide et moins nette.

« Alors que l'agglutination macroscopique des bacilles tuberculeux par les sérums homologues est souvent très belle en 1 ou 2 heures et même moins, il faut le plus souvent 6 à 8 heures pour qu'elle soit nette avec les bacilles acidophiles.

« De plus, au lieu des gros flocons très visibles que forment les bacilles tuberculeux, avec sédimentation et clarification parfaite, les bacilles acidophiles ne nous ont montré le plus souvent qu'une agglutination en petits grains difficiles à voir, et une clarification moins rapide ou moins parfaite. Enfin, les cultures de ceux-ci se déposent souvent en partie, naturellement, dans le tube témoin (non additionné de sérum). Pour toutes ces raisons l'agglutination macroscopique est souvent très délicate à observer; on hésite sur la limite réelle du pouvoir agglutinant.

« Au microscope, mêmes difficultés; les amas ne sont pas toujours très denses, ni très gros et très différents des petits amas naturels.

« Peut-être ces difficultés disparaîtront-elles avec une longue accoutumance des cultures à l'état homogène, mais elles existent encore à la 11e génération alors que la tuberculose H. nous donne à la même génération. en bouillon, des agglutinations macroscopiques et microscopiques intenses.

« En somme : *les bacilles acidophiles sont peu ou mal agglutinables par les sérums homologues, peu agglutinogènes,* du moins pour les espèces et dans les conditions de nos expériences. Dans les mêmes conditions, les bacilles tuberculeux humains présentent des caractères inverses. »

2° *Pouvoir agglutinant des sérums tuberculeux sur les bacilles acidophiles.*

« Les sérums d'animaux tuberculisés pouvant atteindre un très haut pouvoir agglutinant sur les bacilles homologues, il fallait voir, si, suivant l'opinion de Koch, ces sérums agglutineraient les bacilles acidophiles.

« Nous avons employé des sérums d'animaux tuberculisés et des sérums humains.

« *a*) *Sérums animaux.* — Deux chiens inoculés sous la peau, une chèvre tuberculisée et un cobaye tuberculisé. Aucun de ces sérums n'a donné d'agglutination bien notable sur les bacilles acidophiles alors qu'elle est des plus nettes et souvent très élevée sur les bacilles tuberculeux.

« L'expérience avec les sérums de chiens est la plus probante. Ces chiens avaient reçu sous la peau, respectivement $5^{cc},5$ de tuberculose homogène Arloing âgée de 2 mois, et 9 centimètres cubes de tuberculose homogène H, en 30 jours (expérience parallèle à celle de la chienne inoculée avec le bacille Binot). Leur sérum a un pouvoir agglutinant très élevé sur la culture homologue, moins élevé, mais très notable sur la culture voisine, et à peu près insignifiant sur les bacilles acidophiles, dans une série de trois expériences.

« *Ceux-ci ne se sont donc pas comportés comme les bacilles tuberculeux humains.*

« *b*) *Sérums humains.* — Les résultats avec les sérums humains ont été en général de même ordre. Nous nous sommes servis du liquide de deux pleurésies tuberculeuses agglutinant nettement à 1 p. 10 les deux échantillons A. et H. de nos tuberculoses homogènes.

Dans une expérience seulement deux bacilles (*Korn I* et *Binot*) ont été agglutinés à 1 p. 10. Dans tous les autres cas les cultures acidophiles n'ont pas été agglutinées même à des taux très faibles.

3° *Action des sérums acidophiles sur les bacilles tuberculeux.*

« Nous avons expérimenté l'action des sérums des chiens *Binot* et *Korn I* (voir au paragraphe 2 les conditions d'inoculation de ces animaux) sur les deux cultures de tuberculose homogène A. et H. L'un de ces sérums (*Binot*) semble avoir acquis un pouvoir agglutinant, peu élevé d'ailleurs, sur les cultures de tuberculose, tandis qu'il n'en est

pas de même du sérum *Korn I*. Il est difficile de rien conclure d'après ces deux faits assez peu concordants. »

Voici d'ailleurs les conclusions des auteurs :

« Les bacilles acidophiles que nous avons employés semblent différer des deux échantillons de bacilles tuberculeux humains de nos expériences, au point de vue de l'agglutinabilité et du pouvoir agglutinogène :

1° Des sérums tuberculeux très agglutinants pour les bacilles tuberculeux humains se sont montrés sans action agglutinante importante sur ces bacilles acidophiles;

2° Dans les mêmes conditions d'expérience, l'inoculation de nos bacilles tuberculeux à l'état liquide homogène permet d'obtenir des sérums très agglutinants, alors que l'inoculation des bacille acidophiles indiqués ne donne que des sérums peu ou pas agglutinants, soit pour le bacille homologue, soit pour les autres bacilles acidophiles.

« Ces résultats ne plaident donc aucunement en faveur du rapprochement du bacille tuberculeux et des autres bacilles acidophiles. »

D'après cela on ne pourrait pas facilement chercher dans l'agglutination un argument pour rapprocher les bacilles acido-résistants du bacille de la tuberculose. Le point le plus net de ces expériences est que ces bacilles paraissent *peu agglutinogènes* (comme l'avait déjà vu Defalle), à l'inverse des bacilles tuberculeux en cultures homogènes. Mais il ne faudrait peut-être pas encore prendre à l'heure actuelle cette différence comme un caractère de séparation de premier ordre d'avec le bacille de Koch.

Certaines cultures homogènes de tuberculose aviaire ne sont pas agglutinées, par les sérums tuberculeux, ou du moins pas aussi fortement que certaines cultures d'origine humaine. On sait aussi que certains échantillons de bacille d'Eberth authentiques ne sont pas agglutinogènes ou agglutinables à certaines périodes de leur développement (Rodet, Bancel). Il n'en n'est pas moins vrai que ces bacilles sont parfaitement identifiés les premiers au bacille de Koch humain, les seconds au bacille de la fièvre typhoïde.

L'absence de la propriété agglutinogène ou de l'agglutinabilité n'est pas un caractère absolu ni de rapprochement ni de différenciation des races ou des espèces microbiennes.

Comme le disent MM. P. Courmont et Descos, peut-être

arrivera-t-on à rendre les acido-résistants agglutinables et agglutinogènes, à d'autres étapes de leur développement.

VI. — Pouvoir pathogène.

Nous touchons ici au problème capital. Si les bacilles acido-résistants en question ne possèdent aucune virulence, ils ne présentent pas d'autre intérêt médical que les erreurs de diagnostic auxquelles ils peuvent donner lien. S'ils sont virulents pour l'animal, ils peuvent le devenir pour l'homme ; et s'ils produisent des lésions analogues aux tubercules à bacilles de Koch, on peut se demander quelle barrière subsiste entre eux et ce dernier.

Les travaux sont nombreux sur la question. Chaque auteur ayant décrit un nouveau bacille a étudié plus ou moins bien sa virulence (Voir les mémoire de *Petri* (75), *Rabinowitsch* (76-79), *Korn* (42-44), *Coggi* (25), *Mœller* (58-66), *Markl* (53).

Nous-mêmes avons inoculé au cobaye les bacilles *Tobler II, III, IV, V*, le *bacille Binot*, le *Milchbacillus* de *Mœller*, dont l'étude pathogène avait été négligée par leurs auteurs et enfin le *Timotheebacillus*. *Schultze* (87), *Lubarsch* (51), *Meyer* (55), *Mœller* (58-66) ont publié des recherches fort approfondies sur le pouvoir pathogène des bacilles : *Timothée, Grass II* et *Mist*, et sur les lésions histologiques produites par eux.

Nous allons résumer les résultats de toutes ces études.

1° *Par voie sous-cutanée*, chez le cobaye les bacilles en question ne produisent pas d'infection spécialisée des organes. On n'obtient le plus souvent qu'un abcès local où se décèlent les bacilles acido-résistants ; pas d'adénite ou du moins pas d'adénite caséeuse ni généralisée.

Il semble qu'il y ait là un caractère de différenciation facile d'avec le bacille de Koch dont les cultures virulentes donnent chez le cobaye, par cette voie, une tuberculose d'abord ganglionnaire, puis généralisée. Mais cette différence s'efface si l'on considère le peu d'action pathogène des culture atténuées de tuberculose : type aviaire, type pisciaire

ou cultures homogènes de tuberculose humaine. On sait que ces dernières, notamment, par exemple, l'échantillon de culture homogène Arloing qui a servi au séro-diagnostic peut être assez atténuée pour ne donner souvent qu'un léger abcès local, tout au plus un peu d'adénite voisine[1]. L'un de nous a obtenu un nouvel échantillon de tuberculose humaine en culture liquide homogène qui présente les mêmes caractères d'atténuation et ne donne que des abcès locaux aux cobayes. (Tuberculose H. de P. Courmont.) Si l'on considère que précisément ces cultures homogènes se rapprochent par leur facilité d'entretien et leur aspect sur les différents milieux (voir plus haut le paragraphe « cultures ») de la plupart des bacilles acido-résistants du beurre ou des graminées, on se demande quel caractère distinctif absolu on pourrait trouver entre les acido-résistants en question et le bacille de Koch ainsi dépouillé de la plupart de ses attributs.

D'autre part, par injections sous-cutanées à petites doses très répétées chez un chien ($7^{cc},5$ de cultures liquides en 30 jours) MM. Paul Courmont et Descos[2] ont obtenu, outre les abcès locaux, des nodules tuberculiformes des poumons, nodules constitués par du tissu embryonnaire et inflammatoire autour d'une petite cavernule. Les coupes n'ont pas montré, il est vrai, de cellules géantes, mais ressemblaient à celles de certaines lésions tuberculeuses ébauchées.

2° *Les inoculations par voie péritonéale* donnent des résultats très différents, selon que les cultures sont pures ou mélangées à du beurre stérilisé.

A) *Les inoculations de mélange de beurre et de bacilles* reproduisent *chez le cobaye* les lésions spéciales observées pour la première fois par Petri et par Rabinowitsch avec le beurre infecté de Berlin, c'est-à-dire : mort en un temps variable (2 à 4 semaines) ; péritonite inflammatoire à fausses membranes très volumineuses agglutinant les organes ; souvent granulations grises ou nodules blanchâtres plus ou

1. S. Arloing et Paul Courmont. Le séro-diagnostic de la tuberculose (*loc. cit.*).

2. Paul Courmont et A. Descos, Lésions tuberculiformes créées chez le chien, par le bacille du beurre de Binot, par voie sous-cutanée (*Soc. de biol.*, décembre 1902).

moins volumineux; adénite des ganglions mésentériques, parfois avec nécrose; congestion et hypertrophie de la rate; présence de nombreux acido-résistants dans les mailles des fausses membranes. Ces lésions ont été trouvées successivement par Korn, Coggi, Tobler avec leurs bacilles du lait ou du beurre. Nous les avons constatées avec les bacille Tobler II, III, IV et V, le Milchbacillus de Mœller, microbes dont l'action pathogène n'était pas ou peu connue.

Une expérience des plus intéressantes fut faite par nous avec le Milchbacillus.

Un cobaye femelle de 560 grammes, inoculé avec 2 centimètres cubes d'un mélange de beurre et de culture du Milchbacille sur gélose glycérinée, mourut en 15 jours.

A l'autopsie : Masse blanc jaunâtre du volume et de la forme de deux noix accolées bout à bout, dures, granuleuses extérieurement, et fixées à la trompe droite; à la coupe, tissu blanchâtre, mi-lardacé, mi-caséeux. Le péritoine et l'épiploon sont épaissis et tapissés de petites masses blanchâtres, dures, ressemblant à des tubercules et qui forment parfois des masses du volume d'une petite noisette. Le foie est un peu gros, entouré de ces masses péritonéales, sans autre lésion qu'une masse blanchâtre, dure, analogue à un gros tubercule fixé dans sa partie gauche. La rate est énorme, quadruplée de volume, avec de nombreux petits nodules blanchâtres à la superficie, mais rien à la coupe.

Ganglions rétro-hépatiques hypertrophiés; rien aux ganglions lombaires; rien aux poumons. L'examen histologique de la tumeur abdominale et des parties superficielles de la rate montre des points caséeux mal circonscrits mais pas de cellules géantes (Coupes dues à l'obligeance de M. Descos).

Les frottis des lésions montraient des bacilles acido-résistants qui uren td'ailleurs isolés en cultures pures.

Mayer (55) dans une importante étude, surtout histologique, des lésions causées par les acido-résistants met à part les résultats obtenus avec les bacilles du beurre. Avec ceux-ci les lésions produites ont un caractère d'abord exsudatif, puis prolifératif et inflammatoire; le péritoine répond à l'irritation des bacilles protégés par le beurre par un amoncellement, autour de ceux-ci, de cellules épithélioïdes entourées de fibrines. Hölscher (53) dit n'avoir vu dans ses inoculations intra-péritonéales, ni caséification, ni extension des lésions, ni forme actinomycosique des éléments microbiens, soit avec

le *bacille du beurre de Petri*, soit avec les *bacilles des graminées*. Au contraire, Mayer, dans le travail cité, met à part le *Thimotheebacille*, avec lequel il a obtenu (cobaye et lapin) de « *véritables tubercules caséifiés contenant des cellules géantes* ».

Cependant Mœller n'a observé avec ses bacilles des graminées ou du fumier, mélangés au beurre, que des lésions analogues à celles produites par les bacilles du beurre. Il rapproche donc tous ces bacilles entre eux au point de vue de leur action pathogène lorsqu'ils sont inoculés, mélangés à du beurre.

D'autre part, même avec certains bacilles du beurre, on a produit des tubercules à cellules géantes comme Mayer avec le Timotheebacille. C'est du moins ce que Korn (42-45) a obtenu sur le lapin (*tubercules pulmonaires à cellules géantes typiques*) avec son bacille II mélangé à du beurre.

Il est vrai que les réinoculations en seconde série des lésions tuberculiformes ou inflammatoires obtenues directement n'ont pas donné ordinairement de maladie à tubercules. Il y a là sans doute une différence de premier ordre avec ce qui s'observe pour les lésions dues au bacille de Koch, lesquelles réinoculées en série au cobaye deviennent de plus en plus virulentes et tuberculigènes.

Mais, d'autre part, les lésions primitives que donnent les acido-résistants mélangés au beurre, ont été reproduites par Mœller et par Hölscher en inoculant au cobaye des mélanges de beurre et de bacilles de la tuberculose ; dans ce cas, on a également une péritonite à fausses membranes et pas de tubercules, comme avec les bacilles du beurre.

B) *Inoculations intra-péritonéales de cultures pures.* — Les lésions produites ainsi par les bacilles du beurre ou du lait ont été soit une septicémie avec mort de l'animal, soit des lésions tuberculiformes.

La poule ou le pigeon n'ont été inoculés que par Korn pour son bacille II et sans succès. La souris blanche a été employée par lui, sans succès pour son bacille II, avec succès pour son bacille I. Dans ce dernier cas, il aurait obtenu des *granulations viscérales caséifiées, sans cellules géantes*.

Korn et Tobler sont encore les seuls, croyons-nous, à avoir inoculé le lapin avec des cultures pures. Korn l'a fait, sans succès pour son bacille I, avec production de lésions thoraciques et abdominales tuberculiformes par son bacille II.

M. Tobler a inoculé également son bacille I dans le péritoine de la souris blanche, obtenant soit une septicémie mortelle, soit une péritonite avec nodules tuberculiformes (selon la dose) sans cellules géantes (93). Chez le lapin, il a observé de la péritonite avec granulations caséeuses sans cellules géantes.

Tous les autres bacilles ont été inoculés au cobaye avec les résultats suivants :

Lorsque la dose est suffisante, l'animal meurt de septicémie. Dans le cas contraire, on peut observer quelques nodules péritonéaux ou un abcès local pariétal. C'est ce que nous avons obtenu avec les *bacilles Tobler II, III, IV et V*, avec le *Milchbacillus*.

M. Tobler a produit des granulations péritonéales avec son bacille I, Binot des tubercules miliaires de la rate et du foie avec son bacille du beurre.

Mais il est certain que toutes ces lésions, quoique souvent tuberculiformes, ne sont pas absolument identiques à celles que donne le bacille de Koch par la même voie.

Ce que nous venons de dire s'applique surtout aux bacilles du beurre et du lait. Les lésions produites par les *bacilles des graminées* (*Timothee et Grass II*) et *du fumier* (*Mist*) sont plus intéressantes. Les expériences ont été faites surtout avec le *Timotheebacille* et comme Mœller rapproche ses deux autres bacilles (*Grass II* et *Mist*) du premier au point de vue pathogène, nous ne parlerons que de celui-ci. Les inoculations intra-péritonéales des cultures pures de *Timotheebacille* ont donné à Mœller les résultats suivants. *Chez le cobaye :* mort en 4 ou 5 semaines (parfois de septicémie); nodules blanchâtres de la grosseur d'une tête d'épingle sur l'épiploon, le foie, les poumons; adhérences péritonéales; cavernes pulmonaires. *Chez le lapin :* nodules épiploïques. D'après Mœller (126) l'aspect macroscopique des lésions est le même que lorsqu'on a inoculé du bacille de Koch. *Au mi-*

croscope, ajoute cet auteur, on rencontre chez le cobaye des formations nodulaires avec cellules épithélioïdes et éléments ressemblant aux cellules géantes; chez le lapin, les éléments présentent les mêmes caractères que dans le cas de tuberculose, mais les noyaux ne se trouvent pas nettement à la périphérie. La caséification des nodules tuberculiformes est à peu près typique.

3° *Inoculation par voie vasculaire ou rénale.* — Les expériences par cette voie d'inoculation sont consignées dans les mémoires de Schultze (87) et Lubarsch (51). Ils se sont presque uniquement servis du *Timotheebacille.*

Schultze inocula le bacille dans le rein des lapins. Au bout de 13 jours il observa dans ce rein des formes rayonnées avec massues et crosses rappelant l'aspect de l'actinomycose.

Lubarsch a reproduit cette expérience avec des résultats identiques. D'autre part, en inoculant le bacille dans le système artériel d'un lapin, il obtint des formes rayonnées analogues, et les lésions produites ressemblaient beaucoup aux lésions qu'engendre le bacille de Koch chez le lapin.

Dans les foyers caséeux il put trouver au microscope des *tubercules avec cellules géantes typiques* contenant souvent des *formes actinomycosiques.*

Toutes ces expériences sont un peu disparates, car elles émanent de divers auteurs, et dans des conditions variables d'expérimentation (bacilles, doses, animal, voie d'inoculation...). On peut cependant en résumer les résultats en quelques mots.

Par voie sous-cutanée : abcès local.

Par inoculation intra-péritonéale (cultures pures ou mélangées à du beurre) : production d'une péritonite à fausses membranes, avec nodules tuberculiformes soit péritonéaux, soit même viscéraux ; si la dose est trop forte, mort rapide par septicémie. Souvent grande ressemblance des lésions avec les vrais tubercules à bacilles de Koch.

Les lésions s'obtiennent surtout par inoculation des cultures mélangées de beurre.

Par voie artérielle ou intra-rénale (Timotheebacille), formes actinomycosiques du bacille (Schultze-Lubarsch) et tubercules avec caséification et cellules géantes typiques (Lubarsch).

Au point de vue histologique, constatation de tubercules avec cellules géantes, avec caséification, par Korn (lapin, *bacille Korn II*), Mœller (lapin, *Timotheebac.*), Mayer (*Timotheebàc.*, lapin et cobaye) et Lubarsch (*Timothee bacille*, lapin, voie artérielle ou rénale); formes actinomycosiques des bacilles (Schultze, Lubarsch).

Il résulte de tous ces faits que les bacilles acido-résistants du beurre (ou du moins certains d'entre eux) et surtout ceux des graminées et du fumier sont doués de propriétés pathogènes pour l'animal, et surtout *qu'ils peuvent produire de véritables tubercules macroscopiques et histologiques et des formes actinomycosiques*.

Que faut-il en conclure? D'abord, au point de vue pratique des dangers pour l'homme, et ensuite au point de vue théorique du rapprochement de ces bacilles avec celui de la tuberculose? C'est ce que nous allons voir dans le paragraphe suivant :

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous avons vu que si les bacilles acido-résistants étudiés ici diffèrent du bacille de Koch par un grand nombre de leurs caractères, il n'est peut-être pas un seul de ces caractères distinctifs qui soit absolu et invariable.

On a invoqué la plus grande résistance du bacille de Koch à la décoloration par les acides ; mais il ne faut pas oublier que celui-ci peut perdre (en cultures homogènes) ce caractère primordial et devenir le moins résistant de la série.

On a insisté sur la vitalité des autres acido-résistants, leur rapidité de développement, leur accoutumance à tous les milieux et à des températures peu élevées; mais actuellement nous savons augmenter à un degré extraordinaire la vitalité du bacille de Koch sur des milieux non spéciaux et

le faire végéter à basses températures (cultures, liquides homogènes).

On a montré les différences de formes entre le bacille de Koch et les autres acido-résistants ; mais ce sont là des caractères d'une importance relative vis-à-vis des ressemblances; on peut d'ailleurs modifier la morphologie du bacille tuberculeux et d'autre part celle des bacilles acido-résistants, de telle sorte que, dans des lésions, par exemple, ces derniers ne puissent se différencier du premier.

On a beaucoup appuyé sur les caractères macroscopiques des cultures. Mais on peut obtenir des cultures de bacilles acido-résistants qui, par leur lenteur, leur aspect extérieur sec et plissé, présentent tous les caractères de celles du bacille de Koch ; tandis que réciproquement on arrive à faire végéter celui-ci (en partant des cultures liquides homogènes) en cultures plates, grasses, vernissées et même chromogènes simulant à s'y méprendre le plus typique des bacilles du beurre.

Enfin, restait la propriété essentielle du bacille de Koch, e pouvoir tuberculigène. Mais nous avons vu qu'un grand nombre des bacilles étudiés ici peuvent également, dans certaines conditions, créer des tubercules histologiques typiques, et des lésions telles que l'examen macroscopique et microscopique ne saurait que difficilement les différencier des lésions de la tuberculose. Et réciproquement on peut dépouiller le bacille de Koch d'origine humaine la plus authentique de presque toute sa virulence et ne lui laisser que la propriété de faire sur le cobaye de simples abcès locaux comme le plus inoffensif des bacilles du beurre.

On voit que ces caractères distinctifs qui paraissaient si tranchés, s'estompent peu à peu, et s'effaceront peut-être, à mesure que l'on apprendra à mieux connaître chez le bacille de Koch des adaptations et une faculté d'accoutumance qui eussent paru invraisemblables il y a quelques années seulement.

En un mot, toute ces différences ne paraissent que quantitatives et non qualitatives, et il semble bien qu'on puisse donner au bacille de Koch presque tous les caractères d'un

bacille du beurre et à quelques-uns de ceux-ci presque tous les attributs du bacille tuberculeux.

Faut-il pousser ces analogies plus loin, essayer de résoudre la question du saprophytisme du bacille de Koch et se demander si des conditions inconnues ne peuvent transformer définitivement en bacille de Koch redoutable le bacille acido-résistant qui végète désarmé dans le lait ou les poussières?

C'est là un problème théorique non résolu à l'heure actuelle.

Il reste le point de vue pratique pour la bactériologie comme pour la médecine et l'hygiène. Et, bien que nous ne voyions aucun caractère différentiel décisif permettant d'éloigner définitivement le bacille de Koch des autres bacilles acido-résistants, il reste toute une série de différences dont l'importance demeure grande pour la pratique.

A part les propriétés diverses dont nous avons pesé la valeur différentielle, qui sont d'une importance secondaire pour nous (vitalité, morphologie, pouvoir chromogène, cultures, agglutination, etc.), il reste surtout un caractère de toute valeur grâce auquel le bacille de Koch conserve son individualité redoutable : c'est son pouvoir pathogène. Sans doute beaucoup de bacilles acido-résistants sont tuberculigènes; mais aucun jusqu'ici n'a paru posséder la faculté de créer une maladie à extension progressive, de généralisation, et surtout une tuberculose réinoculable en série. Il semble que les bacilles du beurre ou des graminées même les plus pathogènes créent des lésions au point où ils sont directement portés, causant des lésions graves et souvent mortelles, mais sans cette extension progressive de la tuberculose vraie.

Enfin, leur virulence ne paraît guère jusqu'ici s'être exercée sur l'homme, et, comme dit Mœller, c'est « l'effet pathologique spécial sur l'organisme humain, son importance étiologique dans la tuberculose, qui assure au bacille de Koch une place bien à part parmi les bacilles acido-résistants.

En effet, leur rôle pathogène pour l'homme ne semble

pas démontré à l'heure actuelle. Sans doute on a trouvé dans les sécrétions naturelles de l'homme (mucus, salive, smegma, etc.) et même dans des lésions pathologiques (bronchites, gangrène pulmonaire) des bacilles acido-résistants dont plusieurs se rapprochent par la plupart de leurs caractères des bacilles de la nature. C'est ainsi que le bacille isolé par Rabinowitsch dans un cas de gangrène pulmonaire est rapproché par cet auteur des différents bacilles du beurre. Malgré leur analogie nous n'avons pas voulu aborder dans cet article l'étude de ces bacilles probablement saprophytes trouvés chez l'homme. Leur origine est peut-être dans les poussières, dans la terre, et, comme le dit Herr, la nature est le grand réceptacle d'où sortent et où retournent tous ces saprophytes.

Nous ne sommes pas autorisés jusqu'ici à considérer ces bacilles comme des hôtes dangereux, et la seule conclusion pratique à tirer de leur étude est celle de les distinguer dans leur habitat du vrai bacille tuberculeux.

Et cependant un dernier doute vient à l'esprit et l'on ne peut s'empêcher de craindre que, dans leur cycle à travers la nature, le corps des animaux et de l'homme, ces hôtes inoffensifs, mais si proches parents du bacille de Koch, ne puissent se transformer en des agents virulents et naturellement tuberculigènes.

La preuve n'en est pas faite, mais la preuve du contraire est également à faire.

Conclusions.

1° On doit appeler bacilles acido-résistants les bacilles qui, comme le bacille de Koch, résistent à la décoloration par les acides.

2° Nous nous occupons seulement ici des bacilles qui sont très répandus dans le lait, le beurre, la terre, le fumier, le fourrage. Ils appartiennent presque tous à une seule espèce ou à des espèces très voisines; leur lieu d'origine paraît être la terre et les plantes.

3° Les bacilles analogues, distincts du bacille de Koch, rencontrés chez l'homme sain ou malade, principalement

dans les sécrétions externes (smegma, mucus, etc.), ont parfois les plus grands rapports avec ceux du beurre et de la nature et peut-être, dans certains cas, la même origine qu'eux. Le pouvoir pathogène spontané de tous ces bacilles n'est pas encore prouvé (à part le bacille de la lèpre).

4° Les bacilles acido-résistants du beurre et de la nature, à part les caractères décrits jusqu'ici, peuvent, comme le bacille de Koch, être entretenus en cultures liquides homogènes et acquérir, dans ces conditions, une certaine mobilité.

Ils ne sont pas *agglutinogènes* chez l'animal au même degré que la plupart des cultures homogènes de bacilles de Koch, et ne sont pas agglutinés comme celles-ci.

5° En pratique on les différencie assez facilement du bacille de la tuberculose dans ses formes classiques :

a) Par leur morphologie;

b) Par leur vitalité et leurs conditions de développement (indifférence des milieux, limites très larges de température, cultures rapides et le plus souvent grasses, luisantes et chromogènes sur milieux solides);

c) Par leur faible pouvoir pathogène : ils ne semblent pouvoir donner des tubercules que dans certaines conditions.

6° Au point de vue théorique, et en tenant compte des récentes découvertes sur la variabilité de la virulence et des conditions de vie du bacille de Koch, on voit qu'aucun de ces caractères de différenciation n'a une valeur absolue; en effet :

a) L'aspect morphologique de ces bacilles peut être absolument identique à celui du bacille de Koch (soit dans leur habitat naturel, soit en culture ou dans les lésions chez l'animal).

b) On peut obtenir des cultures de ces bacilles (ou du moins de certains d'entre eux) fort semblables à celles du bacille de Koch, et réciproquement des cultures de bacille de Koch dont les caractères (aspect, pouvoir chromogène, vitalité, etc.) se rapprochent beaucoup des premières.

c) On peut produire avec certains bacilles acido-résistants du beurre ou des graminées des lésions tuberculeuses

ayant les caractères essentiels, macroscopiques et microscopiques, des tubercules à bacilles de Koch.

Et réciproquement on peut obtenir en série des cultures de bacille de Koch de virulence assez atténuée (cultures homogènes, etc.) pour qu'elles ne soient pas plus pathogènes que celles des acido-résistants saprophytes.

En un mot, on peut, par des procédés spéciaux, donner aux bacilles acido-résistants étudiés ici presque toutes les propriétés essentielles du bacille de Koch, et réciproquement enlever à celui-ci la plupart de ses attributs au point de le rapprocher à s'y méprendre des autres bacilles acido-résistants.

7° En tout cas, les formes rayonnées que peuvent prendre un grand nombre de ces bacilles dans les lésions, les rapprochent encore à ce point de vue du bacille de Koch, de l'actinomycose et autres champignons rayonnés.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. Abenhauser. Einige Bemerkungen über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Marburger Butter und Margarine (*Inaug. Diss.* Marburg, 1900).
2. Arloing (S.). *Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies* (Paris, 1892 Asselin et Houzeau).
3. Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, Paris, 9 mai 1898).
4. S. Arloing et Paul Courmont. Sur l'obtention des cultures homogènes propres au séro-diagnostic (*C. R. de l'Acad. des Sciences.* Paris, mai 1898).
5. S. Arloing et Paul Courmont. Transformations du bacille de Koch (*Congrès de Paris* 1900).
6. Aronson. Zur Biologie des Tuberkelbacillus (*Berliner klin. Wochensch.* 1898, n° 22).
7. Ascher. Untersuchungen von Butter und Milch auf Tuberkelbacillen (*Zeitsch. f. Hyg.* t. XXXII, fasc. 3, 1899, p. 329: Veit und comp. Leipzig).
8. Aufrecht, Tuberkulose und Pflege (*Zeitsch. f. Krankenpflege*, janvier 1901).
9. Babes et Levaditi. Sur la forme actinomycosique des bacilles de la tuberculose (Communication à l'Académie des Sciences, 5 avril 1897); (*Arch. de médecine expér. et d'Anat. path.*, 1897, t. IX, p. 1041).
10. Beck. Experimentelle Beiträge zur Untersuchung über die Marktmilch (*Deutsche Vierteljahreschrift offentliche Gesundheitspflege*, 1900, fasc. 3, p. 430).

11. BECK. Experimentelle Beiträge zur Untersuchung über die Marktmilch (*Deutsch. Vierteljahrschrift f. offentliche Gesundheitspflege*, 1900, p. 430).

12. BERRSTNEW. Aktinomycose und ihre Erreger (*thèse*, Moskau, 1897).

13. BERRSTNEW. Ueber Pseudoaktinomycose (*Zeitsch. f. Hyg.*, v. XXIX, 1899).

14. BERRSTNEW. Zur Frage der Klassification und systematischen Stellung der Strahlenpilze (*Centr. f. Bakter*, 1re partie, vol. XXVI, oct. 1899, n° 13, p. 390).

15. BERRSTNEW. Zur Aktinomykosefrage (*Prager med. Wochensch.*, 1899, nos 49 et 50).

16. BIENSTOCK. Zur Frage der sogenannten Syphiliskacillen und der Tuberkelbacillenfärbung (*Fortsch. der Medizin*, 1896, p. 193).

17. BONHOFF. Ueber das Vorkommen von Tuberbelbacillen in der Marburger Butter und Milch (*Hygienische Rundschau*, 1900. p. 913).

18. BRUNS (H.). Ein Beitrag zur Pleomorphie der Tuberkelbacillen (*Centr. f. Bakt.*, 1re partie, vol. XVII juillet 1895, n° 23).

19. Zur Morphologie des Actinomyces (*Centr. f. Bakt*, 1re partie, vol. XXVI, juillet 1899, n° 1, p. 11).

20. BRUSAFERRO. Bacilles tuberculeux dans le beurre. (*Giornale di med.veterin. prat.* Torino, 1890, fasc. 2/3, p. 20).

21. BUEGE. Ueber die Untersuchung der Milch auf Tuberkelbacillen (*thèse* de Halle a. S. 1896, Hofbuchdrückerei von C. A. Kaemmerer).

22. BULLOCH, ADAMI, WEENEY, MARMOREK, KOSSEL. The morphologish and physiological variations of the Bacillus T. and its, relation (*a*) to other Acid-proof Bacilli and (*b*) to the Ray Fungus and other streptothrix (*The Lancet*, juillet 1901, vol. CLXI, p. 242).

23. BUNGE et TRAUTENROTH. Smegma und Tuberkelbacillen (*Fortschritte der Medizin*, vol. XIV, 1896, nos 23 et 24, p. 829 et 889; Fischer's Medizinische Buchhandlung).

24. BUJWID. Wyniki Badania mleka Krakowskiego, etc., Résultats de l'examen du lait de Krakan (*Przeglad lekarski*, n° 19, 1901).

25. COGGI. Sulla presenza di bacilli tobercolari nel burro di mercato di Milano (*Giornale del. reale Sozietà italiana d'igieni*, juillet 1899, n° 7, p. 289).

26. COPPEN-JONES. Nomenclature des pseudo-bacilles tuberculeux dans le beurre (*Centr. f. Bakt.*, 1re partie, 1896, septembre, p. 393).

27. COURMONT (Paul) et A. DESCOS. Cultures liquides homogènes et mobilité des bacilles « acido-résistants ». *Semaine médicale*, 3 décembre 1902,, n° 49, 22e année (*C. R. de la Société de Biologie*, séance du 29 novembre 1902).

28. COURMONT (Paul) et A. DESCOS. Agglutination des bacilles acidophiles (*J. de physiol.* et *pathol. générale*, 1902, n° 6).

29. COURMONT (Paul) et A. DESCOS. Agglutination des bacilles acido-résistants (*Soc. de Biologie*, 29 nov. 1902).

30. COURMONT (Paul) et A. DESCOS. Lésions tuberculiformes créées chez le chien, par le bacille du beurre de Binot (*Soc. de Biol.*, décembre 1902).

31. COWIE. Bacilles résistant aux acides sur le pis des vaches (*Journal of Experimental Medicin*, 1900, vol. V. p. 205).

32. EASTES. The pathology of milk (*Brit. med. Journal*, 1899, n° 2028, p. 1341).

33. EHRLICH. Communication à la Société de médecine de Berlin, 1882 (*Deut. med. Woch.*, 1882, p. 269).

34. FERRAN (J). Nouvelles recherches sur le bacille de la tuberculose (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, 31 mai 1888, Journal de médecine interne, 1897-1798, p. 150).

35. FIORENTINI. Ricerche sperimentali sul latte di Milano fatte in rapporto all' igiene alimentari (*Atti dell' Associazione medica lombarda*, novembre. décembre 1895).

36. Finkelstein (G.). Der tuberkelbacillus und die säurefesten bacillen. (*Wojenno medizinki Shurnat.* April 1902).
37. Fischel. Untersuchungen über die Morphologie und Biologie des Tuberculoseerregers (*Fortschr. der. Medizin*, vol. X, n° 22).
38. Freymuth. Ueber das Verhalten des Grassbacillus (Moeller) im Kaltblüter organismus (*Centr. f. Bakt.*, 18 avril 1901, 1re partie, n° 12, vol. XXIX, p. 530).
39. Friedrich. Ueber Strahlenpilze und Wucherungen des Tuberkelbacillus im Thierkörper (*Deutsch. med. Wochensch.*, 1897, n° 41).
40. Galtier. Dangers de l'utilisation des produits tels que le petit-lait et le fromage, etc. (*C. R. de l'Acad. des Sc.* 1887, t. CIV, p. 1333).
41. Gasperini. Recherches morphologiques et biologiques sur le genre Actinomyces (*Annal. dell. institute d'Igiene*, 1892, II, 2, Roma).
42. Görges. Zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen in der Sana (*Therapeutische Monatshefte*, décembre 1900).
43. Gottstein. Die Beeinflussung des Färbenverhaltens von Mirkroorganismen durch Fette (*Fortschr. der Medizin*, 1886, p. 252).
44. Grassberger. Ueber die nach intraperitonealer Injection von Marktbutter bei Meerschweinchen entstchennen Veränderungen (*München. medic. Wochensch.*, mars 1899, n° 11, p. 341; Verlag von J. F. Lehmann, Heustrasse, 20).
45. Gröning. Bacilles tuberculeux dans le beurre (*Centralzeit. f. veter Angelegenh.* 8 et 15 avril 1897, p. 111 à 119).
46. Hammond. Note on examination of Milk for Tubercle bacilli (*The Journal of Comparative Medicine and veterinary Archives*, juillet 1900, n° 7, vol. XXI, p. 395).
47. Helbing (C.). Erklärungsversuch für die spezifische Färbarkeit der Tuberkelbacillen (*Deutsch. med. Woch.*, 1900, vol. XXVI, p. 133).
48. Hellström. Ueber Tuberkelbacillennachweis in Butter, etc. (*Centr. f. Bakt.*, 1re partie. vol. XXVIII, novembre 1900, n° 17, p. 542).
49. Herbert (A.), Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Marktbutter (*thèse* de Tübingen, 1899, Verlag von Alb. Lembach Braunschweig).
50. Herr (F.). Das Pasteurisieren des Rahms als Schütz gegen die Verbreitung der Tuberkelbacillen durch Butter (*Zeitsch. f. Hyg.*, 1901, Heft 1, p. 182).
51. Ein Beitrag zur Verbreitung der säurefesten Bakterien (*Zeitsch. f. Hyg.*, 1901, Heft, 1, p. 201).
52. Herr et Beninde. Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Butter (*Zeitsch. f. Hyg.*, 1901, Heft, 1 p. 152).
53. Hölscher. Experimentelle Untersuchungen mit säurefesten Tuberkelähnlichen Spaltpilzen (*Arb. aus Pathol. Inst. in Tübingen*, 1901).
54. Hormann und Morgenroth. Ueber Bakterienbefunde in der Butter (*Hyg. Rundschau*, 1898, p. 217, n° 5).
55. Weitere Mitteilungen über Tuberkelbacillen in Butter und in Käse (*Hyg. Rundschau*, 1898, n° 22).
56. Ilkewitsch. Neue Methode zur Entdeckung von Tuberkelbacillen in der Centrifugation (*Münch. med. Woch.*, 1892, n° 5).
57. Karlinski (J). Zur Kenntniss der säurefesten Bakterien (*Centr. f. akt.*, 1re partie, vol. XXIX, avril 1901, n° 12, p. 521).
58. Kayserling)A.) Die Pseudotuberkelbacillen (*Zeitschr. f. Tuberkulose und Heilst.* 1902. Heft. 1, p. 24).
59. Klein. Propagation des bacilles pseudo-tuberculeux (*Ctralbl. f, Bakt.*, 6 sept. 1899, 1re partie, p. 260).
60. Koch. Die Aetiologie der Tuberkulose (*Mitteilungen aus denm Kais. Gesundheitsamte*, vol. II, 1882, p. 1).
61. Koch. Die Aetiologie der Tuberculose (Berlin, 1884).

De l'agglutination des bacilles tuberculeux, etc. (*D. med. Woch.* 28 novembre 1901).

62. Korn (O). Zur Kenntniss der säurefesten Bakterien (*Centr. f. Bakt.*, 1re partie, vol. XXV, 1899, p. 532).
63. Korn. Tuberkelbacillenbefunde in der Marktbutter (*Archiv f. Hyg.*, 1899, vol. XXXVI, p. 57; Oldenburg, München et Leipzig).
64. Korn. Weitere Beiträge zur Kenntniss der säurefesten Bakterien (*Centr. f. Bakt.*, 1re partie, vol. XXVII, 1900, p. 481).
65. Laabs. Les bacilles de la tuberculose dans le beurre et chez l'homme (*thèse* de Friburg. i. B., 1894).
66. Lafar. Bakteriologische über Butter (*Archiv f. Hyg.*, vol. XIII, Heft 1, p. 1).
67. Laser (H.). Ueber das Verhalten von Typhusbacillen, Cholera, Bakterien und Tuberkelbacillen in der Butter (*Zeitsch. f. Hyg.*, vol. X, 1891, p. 513).
68. Lehmann und Neumann. *Bakteriologie und bakteriologische Diagnostik* (in-octavo) 1899. München. Verlag von Lehman.
69. Lévy (E). Ueber die Actinomycesgruppe und die ihr verwandten Bakterien (*Cent. f. Bakt.* 1re partie, vol. XXI, 1899, p. 1).
70. Löffler. Ueber Bakterien in der Milch (*Berlin, klin. Woch.*, 1887, nos 33 et 34).
71. Lubarsch (O.). Zur Kenntniss der Strahlenpilzen (*Zeitsch. f. Hyg.*, 1899, vol. XXXI, p. 187).
72. Macfadyen. The spread of tuberculosis of milk (*The Lancet*, 1899, 23 septembre, p. 849).
73. Markl. Zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen in der Wiener Markbutter und Margarine (*Wiener kl. Wochensch.*, mars 1901, n° 10, p. 242).
74. Mazuschita. Ueber die Bacterien in besprengten und nicht besprengten Strassenstaub. (*Archiv f. Hyg.*, vol. XXXV, 1899, p. 252).
75. Mayer (G.). Zur histologischen Differentialdiagnose der säurefesten Bakterien aus der Tuberculosegruppe (*Virchow's Avchiv.* vol. CLX, 1900, p. 324).
76. Metschnikoff. Note sur la pleiomorphie des bactéries (*Ann. de l'Inst. Past.* 3e volume).
77. Michaelis. Bemerkung zu dem Artikel von Dr L. Rabinovitsch; ueber die Gefarhn etc. (*Deut. med. Woch.*, 1900, n° 30).
78. A. Moeller. Ueber Mikroorganismen, welche sich morphologisch und tinctoriel wie der Tuberkelbacillus verhalten (*Görbersdorfer Veröffentlichungen*, 1898, Heft I, p. 168; Stuttgart, Verlag von F. Enke).
79. A. Moeller. Mikroorganismen die den Tuberkelbacillen verwandt sind und bei Thiere eine miliare Tuberkelkrankheit verursachen (*Deutsch. medic. Woch.* Juin 1898, n° 24, p. 376).
80. A. Moeller. Ueber dem Tuberkelbacillus verwandte Mikroorganismen (*Therapeutische Monasthefte*, novembre 1898, 12e année, p. 687; Berlin, Verlag von J. Springer).
81. A. Moeller. *Wiener medicin. Woch.*, 1898, n° 50.
82. A. Moeller. Ein neuer säure und alkoholfester Bacillus aus der Tuberkelbacillengruppe, welchler echte Verzweigungsformen bildet (*Centr. f. Bakt.* 1re partie, vol. XXV, 1899, n° 11, p. 369).
83. A. Moeller. Zur Verbreitungsweise der Tuberkelpilze (*Zeitschr. f. Hyg.*, vol. XXXII, 1899, p. 205).
84. A. Moeller. Die angebliche Gefahr der Infektion mit Tuberkelbacillen für die in Sandhanfen spielenden Kinder (*Zeitsch. f. Krankenpflege*, Berlin, vol. XXIII. 1901, n° 3).
85. A. Moeller. Ueber die Beziehungen der Tuberkelbacillen zu den andern säurefesten Bakterien und zum Strahlenpilze (*Centr. f. Bakt.*, 1re partie, vol. XXX, 1901, n° 14, p. 513). Rapport au Congrès de Londres (1901).

86. A. Moeller. Ueber säurefeste Bakterien (*Deut. med. Wochensch.*, n° 26-27).
87. Morgenroth. Ueber das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Margarine (*Hyg. Rundschau*, 1899, n° 22, p. 112).
88. Morgenroth. Tuberkelbacillen und Pseudotuberkelbacillen in Milch und Milchprodukten (*Deutsch. militärärztliche Zeitsch.* 1899, t. XXVIII, heft II, p. 117; Verlag Mittler und Sohn. Berlin. Kochstrasse 68-71).
89. Nikitine. Contribution à la théorie de la coloration des bacilles tuberculeux (*Société de bactériologie de Moscou*, 28 avril 1901).
90. Ninen (J.). De la méthode du professeur Delépine pour déceler les bacilles tuberculeux dans le lait (*British Congress on Tuberculosis*, juillet 1901).
91. Nonewitsch (E.). Untersuchung über Milch (*Protocole de la Kaiserl. Wiener medizin. Gesellschaft*, 1890, n° 9).
92. Obermüller. Ueber Tuberkelbacillenbefunde in der Marktubtter (*Hyg. Rundschau*, 1895, n° 19, p. 877).
93. Obermüller. Neuere Untersuchungen über das Vorkommen echter Tuberkulosseerreger in der Milch und den Molkereiprodukten (*Hyg. Rundschau*, septembre 1900, n° 17, p. 845).
94. Olt. Säurefeste Bakterien (*Deutsche tierärztliche Wochenchrift*, 1897, n° 52).
94 *bis*. Potet. Les bactéries dites « acidophiles » (*Thèse* de Lyon 1901 et Baillière, Paris).
95. Petri. Zum Nachweis der Tuberkelbacillen in Butter und Milch. (*Hyg.*, *Rundsch.*, 15 août 1897. *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, t. XIV, 1898, p. 1; Verlag von J. Springer, Berlin).
96. Rabinowitsch (L.). Recherche des bacilles tuberculeux dans le beurre. (*Deut. med. Woch.*, n° 26, 1897).
97. Rabinowitsch (L.). Zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen in der Marktbutter (*Ztsch. f. Hyg.*, 1897, vol. XXVI, p. 90).
98. Rabinowitsch (L.). Entgegung auf vorstehende Erwiderung von Michaelis (*Deut. med. Woch.*, 1900, n° 30).
99. Rabinowitsch (L.).Die Infectiosität der Milch. (*Zeitsch. f. Hyg.*, vol. XXXVII 1901, p. 439).
100. Ramond et Ravaut. Les bacilles pseudo-tuberculeux (*Le Progrès médical*, décembre 1900, vol. XII, série 3, p. 429).
101. Roth (O.). Ueber das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Butter (*Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte*, vol. XXIV, 1894 septembre, n° 17, p. 521).
102. Roth (O.). Der microscopische Nachweis von Tuberkelbacillen in der Butter (*Corresp. f. Schw. Aerzte*, mai 1896, t. XXVI, n° 9, p. 278).
103. Roth (O).. Ueber die microscopische Untersuchungen der Butter auf Bacterien insbesondere auf Tuberkelbacillen (*Corresp. f. Schw. Aerzte*, septembre 1897, t. XXVII, n° 18, p. 545).
104. Santori. Sulla frequenza del bacillo della tubercolosi nel latte die Roma e sul valore diagnostico della sua colorazione caratteristica (*Ann. d'ig. sper.* t. X, 1900, p. 301).
105. Sato et Braucr. Ueber die wirkung säuerefester Tuberkelbacillenähnlichen Bakterien auf Rinden intraperitonealer Injektion (*Zeitschr. f. Fleisch Milchhygene*, vol. XII, 1901, p. 11).
106. Schuchardt. Quelques recherches sur la présence des bacilles tuberculeux dans le beurre (*th.* de Marbourg, 1896, Verlag von Hamel).
107. Schulze. Untersuchungen über die Strahlenpilzformen des Tuberculoseeregers (*Zeitsch. f. Hyg.*, XXXI, p. 153).
108. Schutz (E.). Untersuchung der säurefestenpilze etc. (*th.*, Heidelberg, 1900).
109. Severin. Die im Miste vorkommenden Bakterien und deren Physiolo-

gische Rolle bei der Zusetzung derselben (*Centralblatt f. Bakt.*, 2e partie, 1895, p. 97 et 160).
110. Silberschmidt. Ueber Aktinomycose (*Zeitsch. f. Hyg.*, vol. XXXVII, 1901).
111. Spina. Untersuchungen über Entfärbarkeit der mit Anilinfarben tingirten Bacterien (*Allgemeine Wiener medizinische Zeit.* nos 15 et 16, 1883, p. 169 et 181).
112. Stolz. Ueber einen Bacillus mit Verzweigungen (*Arch. f. Hyg.*, vol. XXV, 1097, p. 156).
113. Tobler (M.). Beiträge zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen, Butter in der, etc. (*Zeitsch. f. Hyg. und Inf.* XXXVI, janvier 1901).
114. Tonzig. Sulla parte che il latte prende nella diffusione della tubercu-losi, etc. (*Ann. d'Ig. sperim.*, Roma, 1901, t. I, p. 125).
115. Unterbefger. Die Meisten Forschungen über die Pseudotuberkelbacillen (*Zeitschr. f. tuberkul.* 1902. Heft.)
116. Weeney (Mc). Bactériologie de la tuberculose (*Acad. roy. d'Irlande*, 15 fév. 1899).
117. Weissenfeld. Ueber Bacterien in der Butter, etc. (*Berlin. kl. Woch.*, 27 novembre 1899, p. 1053).
118. Welsh. Acid-fast Bacilli (*Veterinary Journal*, juin 1901, p. 334, Baillière, Tindal et Cox, London).
119. Verhaeghe. Les bacilles pseudo-tuberculeux (*Revue d'hygiène*. Avril 19).

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Fig. 1. — Culture, âgée de 28 jours, sur pomme de terre glycérinée à + 37° du *Bacille I de Tobler* (bacille du beurre).

Fig. 2. — Culture, âgée de 28 jours, sur pomme de terre glycérinée, à + 37° du *Bacille IV de Tobler*, (bacille du beurre).

Fig. 3. — Culture, âgée de 28 jours, sur pomme de terre glycérinée, à + 37° du *Bacille de la Timothée*, de A. Moeller (bacille des Graminées, N° 1).

Fig. 4. — Culture sur agar glycérinée, à + 37°, âgée de 21 jours, du *Bacille II de Tobler* (bacille du beurre).

Erratum. — Par suite d'une erreur de mise en pages, les figures 4 et 5, du mémoire de M. Pepere, paru dans le n° 6 (novembre 1902), ont été interverties; la figure 4 devrait donc être placée en réalité page 784 et réciproquement.

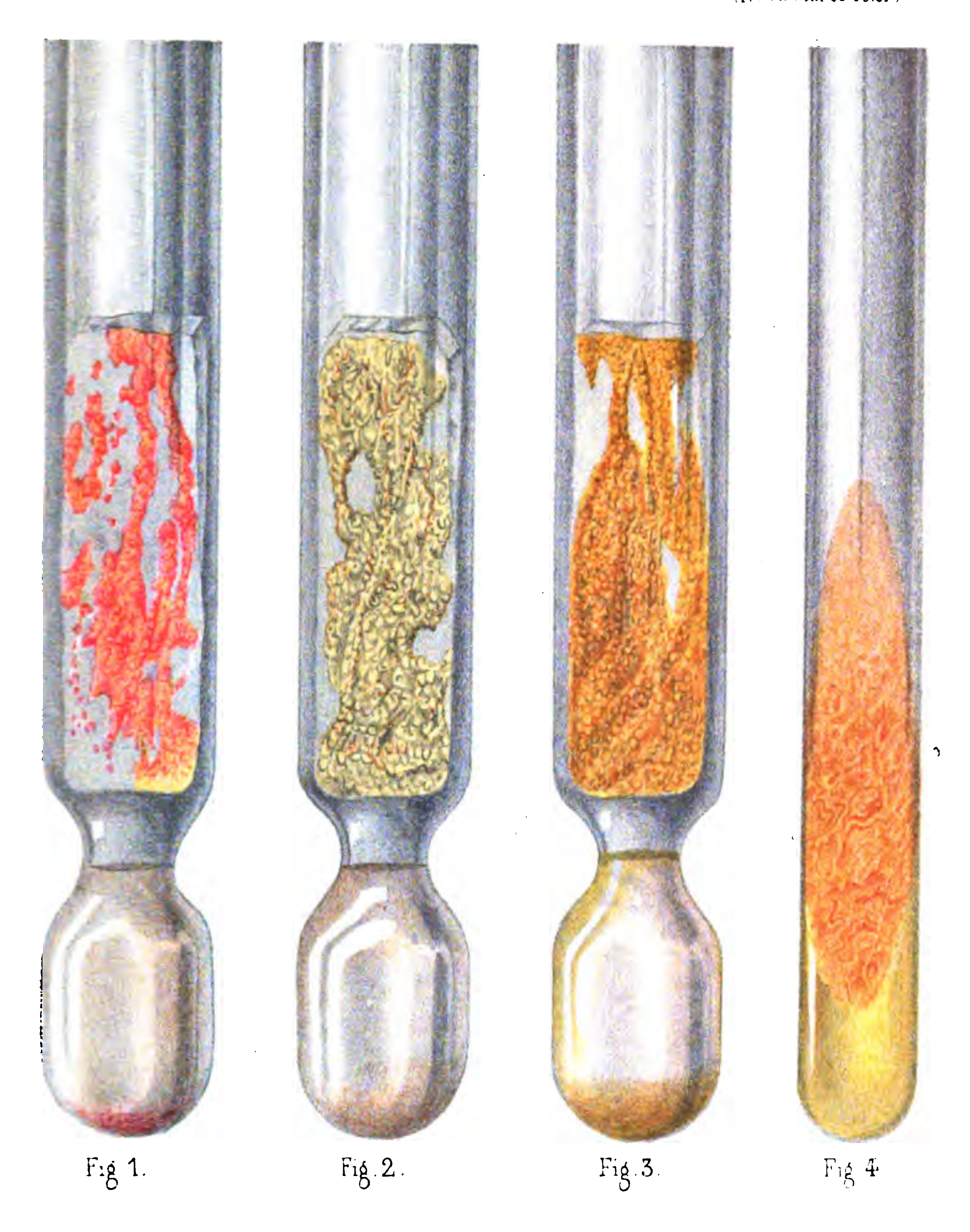


Fig 1. Fig. 2. Fig. 3. Fig 4.

Imp. L. Lafontaine Paris. V. Roussel, lith.
Masson & Cie, éditeurs.

REVUE CRITIQUE

LES GLYCOSURIES TOXIQUES

PAR

R. LÉPINE

Nous avons, l'an dernier, dans ce journal, exposé l'état de la science sur la glycosurie phloridzique[1], — glycosurie singulière, qui paraît reconnaître pour cause essentielle une perméabilité *toute spéciale* du rein pour le sucre[2]. Certaines substances toxiques possèdent, au moins à l'état d'ébauche, la même propriété. Nous allons les signaler en quelques mots; puis nous étudierons quelques glycosuries toxiques dues à l'hyperglycémie.

Ces dernières sont assez nombreuses; je n'ai pas l'intention de les indiquer toutes. Il me paraît plus profitable de me borner à celles qui présentent un intérêt particulier.

1. LÉPINE, La glycosurie phloridzique (*Arch. de méd. expér.*, 1901, septembre, p. 710).
2. C'est à dessein que j'insiste sur l'épithète *spéciale;* car il résulte de mes recherches faites cette année (avec la collaboration de mon préparateur, M. Maltet), que l'administration d'une dose de phloridzine insuffisante pour amener la glycosurie n'augmente nullement la perméabilité du rein pour le chlorure de sodium. Au contraire, dès qu'avec une dose un peu plus forte, on produit de la glycosurie, même peu abondante, le chlorure de sodium passe plus facilement dans l'urine. On peut tirer de ce fait la conclusion que la phloridzine n'augmente pas la perméabilité du rein, d'une manière générale; car ce n'est pas après son emploi qu'il y a hyperchlorurie relative, mais seulement après le passage (anormal) de la molécule de sucre. Voir LÉPINE et MALTET, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1902, p. 404 et 921.

I. — GLYCOSURIES SANS HYPERGLYCÉMIE NOTABLE

GLYCOSURIE CANTHARIDIENNE

Après la phloridzine sur laquelle nous n'avons pas à revenir, il faut citer la cantharidine parmi les substances qui peuvent augmenter la perméabilité du rein pour le sucre : Richter[1] a vu qu'en injectant sous la peau d'un lapin de 0gr,0005 à 0gr,0025 de cantharidine dissoute dans l'éther acétique, on détermine une glycosurie *sans hyperglycémie*. Avec ces faibles doses l'épithélium n'est que peu altéré; il l'est toutefois d'une manière appréciable[2].

L'absence d'hyperglycémie, si elle est rigoureusement constatée, au moment où se produit la glycosurie, est un fait assurément fort important; elle témoigne en faveur de l'augmentation de la perméabilité rénale; mais elle ne *prouve* pas que cet élément soit exclusif de tout autre. D'ailleurs, si la dose de cantharidine est forte, il y a, au contraire, d'après les expériences de Galeotti[3], une diminution de la perméabilité du rein pour le sucre.

GLYCOSURIE DANS L'INTOXICATION PAR L'ACIDE CHROMIQUE

D'après le prof. Kossa[4], l'injection sous-cutanée de 0gr,05 de bichromate de potasse produit, outre l'albuminurie, un certain degré de glycosurie chez un lapin de moyenne taille. Chez un chien de 30 kilogrammes, l'urine, après l'injection de 0gr,20 de cette substance, ne présentait qu'une réduction douteuse; après une nouvelle injection, elle renfermait 7 grammes de sucre par litre. De nouvelles injections ont donné le même résultat. Chez un cheval, après deux injec-

1. Richter, Zur Frage des Nierendiabetes (*Deutsche med. Woch.*, 1899, n° 51).
2. On sait que la phloridzine détermine aussi des lésions rénales.
3. Galeotti, *Arch. für Physiol.*, 1902, p. 235.
4. Julius Kossa, Ueber Chromsäure-diabetes (*Pflueger's Archiv*, 1902, LXXXVIII, p. 631).

tions sous-cutanées, chacune de 50 centigrammes, l'urine renfermait 8 grammes de sucre [1].

La glycosurie, d'intensité variable suivant les conditions individuelles du sujet, peut durer un temps assez long. Ainsi, chez un chien, deux mois et demi après *une seule* injection de 2 centigrammes, l'urine présentait encore un pouvoir réducteur sensible [2].

D'après Kossa le sang d'un chien, après l'injection de $0^{gr},10$ de bichromate de potasse, ne présente pas d'hyperglycémie. Il admet que la glycosurie est due à l'excès de perméabilité du rein. Je ne puis que répéter à ce sujet ce que je viens de dire à propos de la cantharidine : il n'est pas prouvé que cette influence agisse seule.

GLYCOSURIE HYDRARGYRIQUE

Reynoso, Rosenbach, Bouchard, etc., ont, depuis longtemps, signalé la présence éventuelle de sucre dans l'urine de malades intoxiqués par le mercure, et notamment par le sublimé. On a aussi étudié expérimentalement cette glycosurie [3] : L'injection intra-veineuse de 3 milligrammes de cette substance suffit en général, chez un lapin. D'après Graf, la glycosurie serait adéquate à l'albuminurie; le maximum arriverait à la fin du premier jour. L'hyperglycémie serait *presque* nulle. D'après Richter l'hyperglycémie est, au contraire, très nette [4], de sorte qu'en admettant la participation d'un élément rénal dans la pathogénie de la glycosurie hydrargyrique, on peut affirmer que cet élément

1. Chez un pigeon, l'injection de bichromate n'a pas été suivie de glycosurie; mais on sait combien il est difficile d'obtenir une glycosurie chez les oiseaux.

2. Avant les expériences de Kossa, la glycosurie dans l'intoxication par les chromates chez l'homme avait été signalée par Viron (*Thèse* de Paris, 1885) et par le professeur Pal (*Iahr. der Wiener allg. Krank.*, 1888). — L'observation de son malade est reproduite plus récemment : *Wiener med. Woch.*, 1902, p. 845, mais on ne s'était pas occupé de sa pathogénie.

3. Voir plusieurs dissertations inaugurales de Wurzburg : Schroeder, 1893; Kissel, 1894; Koch, 1895; Graf, 1895, etc.

4. Richter, *Deutsche med. Woch.*, 1899, p. 841. Il est probable que Richter a dosé le sucre du sang à une période rapprochée du début de l'intoxication, c'est-à-dire avant la période azoamylique. — Voir plus loin la glycosurie uranique.

n'est pas le seul à intervenir : il faut aussi tenir compte de l'azoamylie ; car plusieurs expérimentateurs ont noté la « disparition » (?) du glycogène hépatique chez les animaux intoxiqués par le mercure. Il est possible que le pancréas soit également lésé. Enfin l'action du mercure sur le système nerveux n'est peut-être pas négligeable.

GLYCOSURIE CONSÉCUTIVE A L'INTOXICATION PAR L'ARSENIC ET LE PHOSPHORE

Ces deux poisons sont connus pour être *azoamyliques*. Les lésions rénales qu'ils déterminent peuvent-elles faire admettre la participation du rein à la glycosurie qu'ils produisent dans quelques cas? Je ne suis pas en état de donner sur ce point une réponse positive [1]. L'hyperglycémie a d'ailleurs été parfois constatée [2] et il résulte des expériences de Galeotti [3] que la perméabilité du rein pour le sucre peut être *diminuée* chez les animaux intoxiqués par le phosphore ; ce qui se conçoit très bien quand la lésion rénale est très prononcée.

GLYCOSURIE CONSÉCUTIVE A L'INTOXICATION PAR LE CHLORATE DE POTASSE

Pour la pathogénie de la glycosurie qui survient *parfois* chez les animaux *fortement* intoxiqués par le chlorate de potasse, je crois également devoir rester sur la réserve : on sait que ce toxique amène des lésions rénales ; d'autre part, Falck, qui l'a étudiée, après Stokwis, dit que cette glycosurie est en relation avec l'état de nutrition de l'animal et qu'elle fait défaut chez le lapin à l'inanition [4].

1. Quant à la fréquence de la glycosurie arsenicale, les statistiques font défaut. Pour la glycosurie phosphorique, Walko, à la Clinique de Iaksch (*Zeitschr. für Heilkunde*, 1901), l'a notée six fois dans 141 cas d'intoxication phosphorée (dont 43 terminés par la mort). Elle est toujours très faible.
2. Sur l'hyperglycémie arsenicale, voir Benz (*Inaug. Dissert.*, Wurzburg, 1897).
3. Galeotti, *loc. cit.*, p. 217.
4. Falck, Zur Kenntniss des Chloratwirkung (*Pflueger's Archiv*, 1899, XLV, p. 335).

GLYCOSURIE URANIQUE

Découverte par Leconte, lors des premiers travaux de Cl. Bernard, elle a été, plus récemment, étudiée par Chittenden [1], Woroschilsky [2] et Cartier [3].

Chittenden a ingéré pendant sept jours, à un chien de 18 kilogrammes, une dose quotidienne de nitrate d'urane variant de 0gr,05 à 0gr,075; au cinquième jour, l'urine renfermait un peu d'albumine, et, après une dose de 0gr,15, 7 grammes de sucre p. 1000, sans que l'albumine eût augmenté. Des doses plus fortes (0gr,22 et 0gr,45) n'ont pas modifié la glycosurie. Après la suppression du toxique, le sucre, puis l'albumine, ont disparu de l'urine. Quelques jours plus tard, ingestion de fortes doses (1 gramme, 1gr,5, puis 1gr,4); à la suite de cette dernière dose, albuminurie abondante; mais pas de glycosurie. L'animal a alors été sacrifié et l'on a pu constater les lésions d'une néphrite parenchymateuse aiguë.

La glycosurie uranique peut être assez intense : à un chien de 15 kilogrammes, j'ai injecté sous la peau 12 centigrammes de nitrate d'urane, dans 12 centimètres cubes d'eau. Le lendemain l'urine renfermait 0gr,5 d'albumine; pas de sucre ; le surlendemain, 1 gramme d'albumine et 14 grammes de sucre, bien que l'animal fût resté à l'inanition à partir du moment de l'injection.

Chez plusieurs autres chiens j'ai également observé une glycosurie abondante (la proportion du sucre dépassait celle de l'urée), mais, toujours un certain temps après l'injection sous-cutanée.

En effet, si on saigne le chien dans les premières heures, on trouve de l'hypoglycémie et une augmentation de la glycolyse *in vitro* (Lépine et Boulud).

Le premier effet d'une dose modérée d'urane est donc

1. CHITTENDEN et LAMBERT, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Uransalze (*Zeitschr. für Biol.*, 1889, XXV, p. 518).
2. WOROSCHILSKY, *Inaug. Dissertat.*, Dorpat, 1889.
3. CARTIER, Glycosuries toxiques (*Thèse* de Paris, 1891).

d'exciter la glycolyse [1]; et c'est peut-être cette action qui explique le léger bénéfice que certains diabétiques retirent de l'administration de cette substance. Quoiqu'il en soit, on peut observer, dans les heures suivantes, chez le chien intoxiqué, de l'hyperglycémie [2], sans doute par suite d'une hyperglycogénie; puis, les jours suivants, de l'hypoglycémie. La glycosurie, si elle existe à ce moment, s'explique peut-être par les lésions rénales, qui ne manquent pas lorsque les doses thérapeutiques ont été dépassées, et qui favorisent la perméabilité du rein pour le sucre.

GLYCOSURIE SOUS L'INFLUENCE DES SUBSTANCES DU GROUPE DE LA CAFÉINE

Jacobj [3] a observé que chez des lapins au régime de la carotte (c'est-à-dire ingérant en abondance des hydrates de carbone et des sucres), l'acide sulfo-caféique, la diurétine, etc., amènent de la glycosurie. Mais celle-ci faisant absolument défaut quand les lapins ne sont pas soumis à ce régime spécial, on ne peut évidemment considérer ces diurétiques que comme des *adjuvants* d'une glycosurie alimentaire. Ajoutons que d'après Richter [4] la diurétine amène de l'hyperglycémie.

Cet expérimentateur a nourri deux lapins avec la même quantité de sucre, et, à l'un d'eux, a injecté 1 gramme de diurétine; puis, quand chez ce dernier, la glycosurie s'est montrée, il a sacrifié les deux lapins. Or le foie du lapin glycosurique renfermait beaucoup moins de glycogène. Il y

1. Si à du sang normal défibriné, on ajoute une petite dose d'acétate d'urane (0gr,02 pour 100 grammes de sang), la glycolyse peut être augmentée (Lépine et Boulud). Mais cette expérience n'est citée qu'à titre de renseignement; car l'addition, *in vitro*, d'une substance toxique au sang ne produit pas toujours les mêmes effets que son introduction dans l'organisme pendant la vie. (Voir plus loin *Glycosurie morphinique*.)

2. L'hyperglycémie a été aussi constatée par Meyner (*Inaug. Dissert.*, Wurzburg, 1898).

3. Jacobj, *Archiv für exper. Pathol.*, 1895, XXXV, p. 213.

4. P.-F. Richter, Diuretica und Glycosurie (*Zeitschr. für klin. Med.*, 1895, XXXV, 463). En même temps que la glycosurie, la diurétine produit, d'après Richter, une forte augmentation du pouvoir diastasique du sang.

a donc, dans ce cas, hyperglycogénie par azoamylie. Ainsi s'explique l'hyperglycémie.

D'après Richter, d'autres diurétiques, l'urée, l'acétate de soude, le nitrate de soude ne produisent pas de glycosurie, probablement parce que ces substances ne sont pas azoamyliques.

En résumé, un certain nombre de substances, notamment la cantharidine et les bichromates, augmentent plus ou moins la perméabilité du rein pour le sucre ; mais l'action de ces substances sur le foie, sur le pancréas et sur la glycolyse générale n'est pas encore assez bien connue pour qu'on puisse faire nettement la part des divers éléments producteurs de la glycosurie.

II. — GLYCOSURIES AVEC HYPERGLYCÉMIE PERSISTANTE

Les glycosuries dont il va être question dépendent d'éléments généralement multiples et complexes. On pourrait essayer de les classer suivant la prédominance de tel ou tel de ces éléments; mais cette classification serait un peu arbitraire, vu l'incertitude où nous sommes du mode d'action exact de la plupart des substances toxiques productrices de la glycosurie. En conséquence, il me paraît préférable de les ranger d'après l'importance qu'elles me paraissent avoir.

GLYCOSURIES ANOXHÉMIQUES

La glycosurie peut être observée dans différentes conditions d'anoxhémie :

1° Glycosurie oxycarbonée.

Bien que la glycosurie consécutive à l'inhalation d'oxyde de carbone paraisse ne pas différer en son essence des autres glycosuries anoxhémiques, nous croyons pratique et utile d'en parler d'une manière spéciale.

Découverte, comme on sait, par Cl. Bernard[1] elle a été, expérimentalement, étudiée par Senff[2]. Chez l'homme, Hesse l'a signalée dès 1858; puis elle a été observée par Friedberg[3], Ollivier[4], Kahler[5], v. Iaksch[6], etc. Frerichs[7] ne l'a vue manquer que 5 fois sur 16 cas; mais d'autres observateurs ont été moins favorisés[8], ce qui s'explique par les conditions très variées dans lesquelles a lieu l'intoxication chez l'homme. Il ne faut donc pas s'étonner que chez l'animal, où l'on est maître d'un grand nombre des conditions productrices de la glycosurie, celle-ci se rencontre plus fréquemment, et que le sucre soit en quantité plus abondante qu'on ne le voit en clinique : Ainsi, Senff, dans ses expériences, a trouvé 4,2 grammes de sucre p. 100, tandis que, chez l'homme, on n'en a jamais rencontré plus de 10 p. 1 000. Encore ce dernier chiffre est-il probablement trop fort, parce qu'on a dosé le sucre par la méthode de la réduction, et probablement compté, comme tel, de l'acide glycuronique[9].

Même chez l'animal, on ne réussit pas toujours à provoquer la glycosurie : Garofalo[10] n'a pu y parvenir. Il est en effet certaines conditions nécessaires. Une d'elles, connue depuis les expériences de Senff, d'Araki[11] et de Rosenstein[12], est que le sujet ne soit pas en état d'inanition. Pick[13], de son côté, a vu que l'inhalation de CO n'est pas suivie de

1. Cl. Bernard, Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses, 1857, p. 161.
2. Senff, Ueber den Diabetes nach CO-Athmung (*Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1869).
3. Friedberg, Die Vergiftung durch Kohlendust, Berlin, 1866.
4. Ollivier, Glycosurie dans l'asphyxie par la vapeur de charbon (*Arch. génér. de méd.*, 1879, novembre).
5. Kahler, Erfahrungen über der Glycosurie bei CO Vergiftung (*Prag. med. Woch.*, 1881, n[os] 48 et 49).
6. v. Iaksch, Erfahrungen über der Glycosurie bei CO Vergiftung (*Prag. med. Woch.*, 1882, n° 17, et aussi *Zeitschr. für klin. Med.*, XI, 1886).
7. Frerichs, *Ueber den Diabetes*, Berlin, 1884, p. 25-27.
8. Voir Becker, Nachkrankheiten der CO Vergiftung (*Deutsche med. Woch.*, 1890); — G. Marthen, Beiträge zur Kenntniss der CO Vergiftung (*Virchow's Archiv*, 1894, CXXXVI, p. 535).
9. Voir Kobert, *Toxicologie*, 1893, p. 529.
10. Garofalo, *Bull. della R. Accad. med. di Roma*, et *Moleschott's Untersuch.*, 1893, XV.
11. Araki, *Zeitschr. für physiol. Chemie*, 1891, XV, p. 353.
12. Rosenstein, *Arch. für exper. Pathol.*, 1898, XL, p. 363.
13. Pick, *Arch. für exper. Pathol.*, 1894, XXXIII, p. 312.

glycosurie chez un chien dont le foie est privé de son glycogène par l'injection d'eau acidulée dans le canal cholédoque.

Une autre condition mise en lumière par Straub[1], dans ses expéricnces (faites sur le chien), est que l'animal soit au régime de la viande. Alimenté par les hydrates de carbone, et particulièrement par le sucre, il ne devient pas glycosurique.

Les expériences de Straub ont été confirmées et complétées par celles de Rosenstein[2] qui a séparé, au moyen de l'alcool, les produits de la digestion pancréatique de la fibrine. Le précipité alcoolique (albumoses), ingéré à des chiens inanitiés, ne les met pas dans les conditions propres à excréter du sucre. Il en serait autrement de la portion soluble dans l'alcool.

Vamossy[3] a continué ces intéressantes recherches, mais sans aboutir à des conclusions nettes.

En somme, voici ce que nous savons de positif sur la glycosurie oxycarbonée : elle est loin d'être constante. Quand l'intoxication est peu accentuée il y a souvent dans l'urine une substance réductrice, mais non fermentescible (Kobert, Rosenstein) qui est probablement de l'acide glycuronique. La glycosurie paraît en rapport avec la désassimilation des matériaux protéiques, laquelle est, comme on sait, très intense dans l'intoxication oxycarbonée. De plus, il faut tenir compte d'une diminution de la capacité d'assimilation des tissus pour le sucre, prouvée par la facilité relative avec laquelle on obtient, chez ces malades, la glycosurie alimentaire. Comme exemple je puis citer le cas d'un malade intoxiqué par le gaz d'éclairage, chez lequel 100 grammes de glucose (le surlendemain de l'intoxication) amenèrent de la glycosurie. Quelques jours après, le sujet étant complètement remis, la même dose de glucose a été infructueuse.

1. Straub, Ueber die Bedingungen der Auftreten der Glycosurie (*Arch. für exper. Pathol.*, 1896, XXXVIII), p. 139.
2. Rosenstein, *loc. cit.*
3. Vamossy, *Arch. für exper. Pathol.*, 1898, XLI, p. 273.

Glycosurie tabagique. — Stern[1] pense que la glycosurie que l'on peut observer chez les personnes qui abusent du cigare tient à l'oxyde de carbone.

2° Glycosurie cyanhydrique.

L'acide cyanhydrique et le cyanure de potassium, poisons du protoplasma, empêchent les oxydations. Ces toxiques agissent, en somme, comme l'oxyde de carbone, et cependant il est tout à fait exceptionnel qu'ils produisent une glycosurie. Le seul cas clinique bien observé que je connaisse est rapporté par Frerichs[2] :

Un jeune homme, après l'ingestion de près de 4 grammes de cyanure de potassium, perd connaissance. Au bout de quelques heures, il revient à lui et rend 500 grammes d'une urine présentant un pouvoir réducteur, un pouvoir rotatoire *à droite*, et fermentant avec la levure. La quantité de glucose a été évaluée à 15 p. 1 000.

Herter[3] a récemment montré que, chez un chien bien nourri, on obtient assez facilement la glycosurie en badigeonnant la surface du pancréas avec une solution de cyanure de potassium, ainsi qu'il fait avec l'adrénaline (Voir plus loin, p. 159).

3° Glycosurie consécutive à l'anoxhémie simple.

Cl. Bernard avait vu qu'une asphyxie *longtemps prolongée* entraîne la disparition du glycogène hépatique[4] et un certain degré d'hypoglycémie. Bert[5], en soumettant des animaux à une dépression barométrique un peu forte, et Dastre[6], par le confinement, ont vu qu'elle est précédée

1. Heinrich Stern, Tobacco as a factor in glycosuria (*New-York med. Record*, 1901, 27 april). D'après cet auteur, l'abus de la pipe ne produirait pas la glycosurie. — Voir sur la quantité d'oxyde de carbone contenue dans la fumée du tabac, Fr. Wahl, Ueber den Gehalt des Tabakrauches an Kohlenoxyd (*Pflueger's Archiv*, 1899, LXXVIII, p. 262), avec bibliographie.
2. Frerichs, *Ueber den Diabetes*, p. 30.
3. Herter, *Medical News*, 1902, p. 866-867.
4. Ce fait a été récemment confirmé par Seegen (*Leyden's Beiträge*, 1902, I, p. 557).
5. P. Bert, La pression barométrique, Paris, p. 731.
6. Dastre, De la glycémie asphyxique, Paris, 1879.

par un stade d'hyperglycémie. Ils l'expliquent en admettant une hyperglycogénie hépatique initiale.

Araki a réalisé l'asphyxie, soit par le confinement, comme avait fait Dastre, soit par l'inhalation d'acide carbonique. Dans les deux cas, les animaux ont excrété de l'acide lactique, et, *s'ils étaient largement alimentés*, du glucose [1]. Cette dernière condition pourrait faire supposer que l'asphyxie n'agit qu'en produisant une hyperglycogénie. Mais cette conclusion serait absolument erronée. J'ai, en effet, montré depuis longtemps avec Barral [2] et, plus récemment, avec Boulud [3], que dans les tous les états asphyxiques, il y a une diminution plus ou moins considérable de la glycolyse dans les tissus.

Boulud et moi avons de plus montré que le sang asphyxique acquiert un pouvoir diabétogène qui fait défaut si, avant l'asphyxie, les nerfs du pancréas ont été faradisés.

Du sang et de l'urine de chiens asphyxiés, Boulud et moi avons retiré un principe toxique cristallisé, azoté (leucomaïne), malheureusement en quantité trop faible pour pouvoir en faire l'analyse élémentaire. Une petite quantité de ces cristaux, injectés sous la peau d'un cobaye, détermine chez cet animal une glycosurie.

Une anoxhémie *locale* peut être suivie de glycosurie.

A plusieurs chiens j'ai lié l'aorte à sa bifurcation. Or, quelques heures après, l'urine renfermait soit de l'acide glycuronique, soit du *glucose*. Le sang de ces chiens renfermait un principe toxique diabétogène pour les cobayes (Lépine et Boulud) [4].

En résumé, la glycosurie d'origine anoxhémique a une pathogénie complexe : nous avons vu qu'elle reconnaît pour cause une hyperglycémie, que celle-ci est sous la dépendance d'une destruction du glycogène hépatique (Cl. Bernard), d'une désassimilation des matériaux protéiques (Straub), et d'une diminution de la glycolyse (Lépine, Barral

1. Araki, Ueber die Bilduug von Milchsäure und Glycose, etc. (*Zeitschr. für physiol. Chemie*, 1891, XV, p. 335).
2. Lépine et Barral, *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1890.
3. Lépine et Boulud, *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1902, 10 mars et 9 juin.
4. Lépine et Boulud, *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1902, 10 mars.

et Boulud), qui paraît due, au moins en partie, à la présence de leucomaïnes diabétogènes.

GLYCOSURIE CURARIQUE

Cl. Bernard [1] a trouvé que le curare produit de la glycosurie. Cette découverte a été confirmée par Schiff [2], Winogradoff [3], Saikowski [4], etc.

D'après Eckhard [5], l'injection dans la jugulaire de 1/2 centimètre cube, chez le lapin, et de 5 centimètres cubes chez le chien, d'une solution de curare à 2 p. 100 est suivie de glycosurie.

On sait qu'administré par la bouche, le curare est très peu actif, et que chez l'animal il ne produit pas de glycosurie [6]. Gaglio avait supposé qu'il était retenu par le foie [7]. Mais Sauer [8] a vu l'injection de curare dans une veine mésentérique suivie d'une intoxication rapide. D'après Zuntz [9], le suc gastrique lui fait éprouver une altération.

La glycosurie n'est pas constante dans l'intoxication curarique; plusieurs conditions sont nécessaires pour sa production : une d'elles, pour Gaglio [10], serait l'abaissement de la température centrale.

La pathogénie de la glycosurie curarique est encore mal élucidée : il ne sert à rien de dire, avec Külz [11] et v. Wittich [12] qu'elle résulte d'un trouble de la nutrition. Il faut préciser en quoi consiste ce trouble :

Seegen [13] a vu que, chez le chien, la proportion de sucre

1. Cl. Bernard, *Leçons de physiol. expér.*, 1855, I, p. 342.
2. Schiff, *Unters. über Zuckerbildung*, 1859.
3. Winogradoff, *Virchow's Archiv*, 1862, XXIV, et 1863, XXVII.
4. Saikowski, *Centralbl. für die med. Wissench.*, 1865.
5. Eckhard, *Beiträge*, 1872, VI, p. 24.
6. On a observé un pouvoir réducteur de l'urine chez l'homme, après l'administration de petites doses de curare longtemps prolongées.
7. Gaglio, *Moleschott's Unters.*, 1885. Cette idée a été reprise par Albanese (*Arch. ital. de Biol.*, 1901, XXXVI, p. 149).
8. Sauer, *Pflueger's Archiv*, 1901, XLIX, p. 423.
9. Zuntz, *Pflueger's Archiv*, XLIX, p. 437.
10. Gaglio, *Riforma medica*, 1888, Agosto.
11. Külz, *Beiträge*, II, p. 123.
12. v. Wittich, in *Hermann's Handbuch der Physiologie*, 1881, V, p. 383.
13. Seegen, *Centralbl. für die medicinische Wissensch.*, 1888, p. 276.

du sang peut être augmentée d'un tiers en une demi-heure ou une heure après le début de la curarisation. Plus récemment, d'intéressantes recherches de Morishima[1] ont montré que, tout au moins chez la grenouille, la curarisation amène d'abord une *diminution* de la sécrétion urinaire (et même de l'anurie); ce n'est que plus tard qu'il survient de la polyurie; mais celle-ci est indépendante de la glycosurie.

Schiff[2], Tieffenbach[3] et Dastre[4] ont attribué la glycosurie curarique à l'asphyxie. C'est aussi l'opinion de Zuntz[5] et de Sauer[6], son élève; c'est également l'explication que donne Araki[7]. Zuntz, en surveillant avec un soin particulier la ventilation des animaux curarisés, aurait vu manquer la glycosurie, et, d'après Penzoldt et Fleischer[8], elle pourrait faire parfois défaut si les chiens, pendant la curarisation, sont maintenus en apnée.

Nous admettons en conséquence que l'asphyxie *peut* contribuer à produire la glycosurie curarique; mais son influence n'est que de second ordre.

L'azoamylie est un élément plus important : Bien que Winogradoff et Langendorff aient spécifié que le foie de la grenouille curarisée n'est pas dépourvu de glycogène, il est difficile de contester que cet organe (et peut-être même les muscles) en ait perdu une bonne partie, après une intoxication curarique suffisante. Une expérience de Demant[9] est des plus nettes à cet égard :

De deux lapins (de 350 grammes), l'un est curarisé pendant trois heures et demie et devient glycosurique ; l'autre sert de témoin. Tous deux sont sacrifiés en même temps.

1. Morishima, *Arch. für exper. Path. u. Pharmak.*, 1899, XLII, p. 28.
2. Schiff, *loc. cit.*
3. Tieffenbach, Glycogene Fuenktion der Leber (*Inaug. Dissert.* Kœnigsberg, 1869).
4. Dastre, *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1879, LXXXIX, et *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1891, p. 681, 17 octobre.
5. Zuntz, *Dubois Archiv*, 1884, p. 346.
6. Sauer, *loc. cit.*
7. Araki, *loc. cit.*, p. 358.
8. Penzoldt et Fleischer, *Virchow's Archiv*, 1882, LXXXVII, p. 210.
9. Demant, *Zeitschr. für physiol. Chemie*, 1886, X, p. 449.

	Témoin.		Curarisé.	
	Foie.	Muscles.	Foie.	Muscles.
Poids des organes . . .	16	23	15	19
Glycogène p. 100. . . .	1,500	0,182	0,47	traces
— total. . . .	0,240	0,042	0,07	traces

Il résulte aussi des expériences de Dock [1], que l'ingestion de sucre n'augmente pas le glycogène hépatique d'un lapin curarisé.

Ainsi, l'hyperglycogénie par azoamylie est un élément de la glycosurie curarique. D'autres faits le prouvent encore :

Bock et Hoffmann [2] affirment que, chez la grenouille privée de foie, la curarisation n'amène pas de glycosurie, et, d'après Luchsinger [3] il en est de même si le foie est privé de glycogène.

D'après Abeles [4], ce dernier ne diminuerait pas dans les muscles pendant la curarisation. Mais l'expérience précédente de Demant, prouve que cette assertion ne peut être considérée comme exacte. Nous savons d'ailleurs que le glycogène des muscles est beaucoup moins stable que celui du foie.

Un autre élément de l'hyperglycémie et de la glycosurie curariques, déjà signalé par Langendorff, est la diminution de la destruction du sucre dans les tissus. Seegen [5], dans des conditions qu'il n'a malheureusement pas fait connaître avec assez de détails, dit s'être convaincu, par des dosages comparatifs du sucre dans le sang de la carotide et dans celui des veines sus-hépatiques, que la glycogénie est *diminuée* dans l'intoxication curarique. Prise d'une manière absolue, cette assertion ne me paraît pas soutenable ; mais il est admissible qu'un stade d'hypoglycogénie succède à l'hyperglycogénie; et, si dans ce stade, la glycosurie persiste, il est clair que la destruction du sucre doit, *nécessairement*, être diminuée.

En résumé, la pathogénie de la glycosurie curarique est

1. Dock, *Pflueger's Archiv*, 1872, V, p. 571.
2. Bock et Hoffmann, *Centralbl. für die med. Woch.*, 1875, p. 153.
3. Luchsinger, *Maly's Iahresbericht*, pro 1875, p. 52.
4. Abeles, *Maly's Iahresbericht*, pro 1877, p. 64.
5. Seegen, *Centralbl. für die med. Wissensch.*, 1888, n°s 14 et 15.

encore mal connue ; on peut au moins dire qu'elle est très complexe.

GLYCOSURIE STRYCHNIQUE

La glycosurie strychnique a été découverte par Schiff[1] et plus tard étudiée par Langendorff[2]. Elle apparaît chez la grenouille au bout de vingt-quatre heures environ d'une intoxication subaiguë, et peut durer cinq jours. Elle ne dépend pas des contractures, car elle peut se produire en l'absence de ces dernières, et manquer alors qu'elles existent. Elle fait défaut chez les grenouilles privées de foie[3], ou dont le foie est trop pauvre en glycogène. Elle fait également défaut si la moelle est coupée.

Demant[4], chez le lapin strychnisé, n'a pas observé de glycosurie, bien que le foie et les muscles eussent perdu beaucoup de leur glycogène, surtout dans les cas où il y avait eu des accès tétaniques. Peut-être faut-il expliquer, comme le veut Gaglio[5], l'absence de glycosurie chez les lapins par l'hyperthermie, qui faciliterait, naturellement, la combustion du glucose, et empêcherait, de cette manière, l'augmentation de la proportion du sucre dans le sang.

GLYCOSURIES CHLORALIQUE, CHLOROFORMIQUE, ETC.

Feltz et Ritter ont trouvé du sucre fermentescible dans l'urine de chiens chloralisés[6].

D'après v. Mering et Musculus[7], l'urine de malades ayant ingéré 4 à 5 grammes de chloral par jour, réduit la liqueur cupro-potassique, mais ne fermente pas, et dévie à gauche la lumière polarisée. En poursuivant leurs recherches, ils

1. Schiff, *Unters. ueber Zuckerbildung in der Leber*, Wurzburg, 1859.
2. Langendorff, *Archiv für Anatomie u. Physiol.*, 1886, suppl. Bd, p. 269.
3. Ce fait est contesté par Röhmann, *Breslauer äerzt. Zeitschr.*, 1886.
4. Demant, *loc. cit.*
5. Gaglio, *loc. cit.*
6. Feltz et Ritter, De l'action du chloral sur le sang (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1874, LXXIX, p. 324).
7. v. Mering und Musculus, Ueber einen neuen Körper im Chloralharn (*Berichte d. d. chem. Gesells.* 1895, VIII, 662).

parvinrent à isoler un corps auquel ils donnent le nom (inexact) d'*acide uro-chloralique*. Ce corps, d'après les recherches de E. Külz[1], par l'ébullition, en présence d'un acide minéral, se dédouble en acide glycuronique (déviant à droite), et un composé trichloré, d'où le nom d'acide trichloréthylglycuronique, qui indique sa constitution, et sous lequel il est actuellement connu.

Dans l'urine d'un sujet qui avait ingéré de 20 à 24 grammes de chloral, Lewinstein[2] a constaté l'existence, pendant trois jours, d'un sucre réducteur, dextrogyre et fermentescible par la levure. Ce cas est, à la vérité, insolite à cause de l'énormité de la dose de chloral; mais des doses moindres, pourvu qu'elles soient continuées plusieurs jours, peuvent aussi amener de la glycosurie. C'est ce qu'a vu Manchot[3] sur le lapin, au douzième jour de l'administration de chloral à dose croissante (de 0,5 à 1,75).

Chloralamide. — D'après Manchot le chloralamide peut produire, si la dose est suffisante, une *glycurie* transitoire : chez des chiens, il a réussi avec 6 grammes par jour, et même parfois avec 3 grammes. L'urine renferme à la fois de l'acide trichloréthyl glycuronique (comme après l'administration du chloral), et du glucose, qui, si l'on se borne à l'examen polarimétrique, se trouve dissimulé par la déviation à gauche de l'acide trichloréthyl glycuronique. La durée de la glycurie n'est parfois que de quelques heures, quelquefois de deux ou trois jours[3].

E. Külz[4] a fait la remarque que l'urine de certains malades, après une longue séance de chloroformisation, peut présenter les mêmes caractères que l'urine de sujets chloralisés, à savoir une déviation à *gauche* à laquelle succède une déviation à *droite*, après ébullition en présence d'un acide; mais le caractère précédent ne suffit pas pour

1. E. Külz, *Centralbl. für die med. Wissenschr.*, 1881, n° 19, et *Pflueger's Archiv*, 1882, XXVIII, p. 519.

2. Lewinstein, Zur Pathologie der acuten Morphium und Chloral-Vergiftung (*Berl. klin. Woch.*, 1876, n° 27).

3. C. Manchot, Ueber Melliturie nach Chloralamid (*Virchow's Archiv*, 1894, CXXXVI, p. 396).

4. Külz, Ueber Wirkung und Schicksal des Trichloræthyl-und Trichlorbutyl-alkohols im Thierorganismus (*Zeitschr. für Biol.*, 1884, XX, p. 157-158).

qu'on puisse affirmer l'existence de l'acide trichloréthylglycuronique : il peut s'agir d'acide phénylglycuronique, surtout si le sujet a absorbé de l'acide phénique par le pansement ou autrement.

Quoi qu'il en soit, il est positif qu'après une longue chloroformisation l'urine renferme une substance réductrice [1].

Nous avons vu que les inhalations du chloroforme, chez le chien, favorisent la glycosurie alimentaire; mais, sans ingestion de sucre, Bendix [2] n'a pas réussi chez cet animal à produire de la glycosurie. Il a seulement constaté parfois dans l'urine la présence des matières réductrices non fermentescibles.

Pathogénie. — Les expériences de Garnier et Lambert [3] montrent que si l'on fait de petites saignées chez un chien, *avant* et *après* une chloroformisation *d'une demi-heure*, on trouve le pouvoir réducteur du sang augmenté d'un gramme environ. Comme cette augmentation n'a pas lieu si, avant la chloroformisation, le foie a été lié en masse, ils en concluent que celle-ci détermine une hyperglycogénie hépatique.

Dans d'autres expériences, faites chez des chiens *curarisés*, les mêmes auteurs ont dosé les substances sucrées du sang des veines sus-hépatiques et de deux lobes hépatiques détachés *avant* et *après* la chloroformisation. Mais les résultats de ces expériences n'expriment pas l'action de la chloroformisation seule, à cause de la curarisation et de l'extirpation d'un lobe du foie.

L'hyperglycogénie hépatique est encore prouvée par d'autres expériences des mêmes auteurs : ainsi, des deux lobes d'un foie, soumis tous deux à une circulation artificielle, l'un de sang aéré, l'autre de sang chloroformé, le second s'appauvrit plus vite en glycogène, en même temps que le sang prend un pouvoir réducteur plus élevé. Garnier

1. Voir Th. H. Brown, Post operative glycosuria (*Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, 1900, may).

2. Bendix, *Centralbl. für Stoffwechsel und Verdauungskr.*, 1902, n° 6.

3. Garnier et Lambert, Action des inhalations de chloroforme sur la teneur du sang en sucre (*Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1900, p. 902).

et Lambert ajoutent que l'augmentation du pouvoir réducteur *dépasse celle qui serait due seulement au glycogène transformé* [1].

Enfin, dans de nouvelles expériences, Lambert et Garnier[2] ont comparé des échantillons de sang laissés une heure *in vitro* (la température n'est pas indiquée), les uns simplement aérés et les autres chloroformés; dans les premiers, il y a perte de sucre, tandis que, dans tous les autres, il y a augmentation du pouvoir réducteur, par suite de la formation, aux dépens du sang, d'une substance réductrice (acide formique? acide trichlorométhylglycuronique?) — ou bien parce que le chloroforme met en liberté un sucre réducteur résultant de la dissociation d'une molécule protéique.

Kaufmann, chez des animaux à foie et pancréas énervés, n'a pas observé après la chloroformisation l'augmentation du sucre du sang. Il croit, en conséquence, que cet agent agit exclusivement *sur les centres* nerveux comme la piqûre du plancher du quatrième ventricule. Mais cette supposition est invraisemblable, et d'ailleurs la glycosurie consécutive à l'injection de chloroforme dans la veine porte semble bien indiquer une action directe du chloroforme sur la cellule hépatique[3], ainsi que l'avait déjà supposé Cl. Bernard. Ce physiologiste admettait aussi que l'excitation des terminaisons du pneumogastrique dans le poumon pouvait contribuer à la production de l'hyperglycogénie, par action réflexe sur le bulbe, Lambert et Garnier[4], sans nier la possibilité de ce mécanisme, ont observé, chez des chiens dont les deux pneumogastriques étaient coupés, une hyperglycémie après une demi-heure de chloroformisation.

En résumé, les expériences ci-dessus relatées prouvent que les inhalations de chloroforme augmentent la glycogénie, en partie par le mécanisme de l'azoamylie, en partie par un

1. Lambert et Garnier, *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1900, p. 907.

2. Lambert et Garnier, De l'action du chloroforme sur le pouvoir réducteur du sang (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1901, 23 février, p. 197).

3. Voir plus loin la glycosurie consécutive à l'injection de différentes substances dans la veine porte.

4. Lambert et Garnier, Sur le mécanisme de l'hyperglycémie chloroformique (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1901, p. 331).

autre mécanisme. Seegen, dans le travail que j'ai cité à propos du curare, rapporte des expériences semblant prouver que la chloroformisation amène de l'hypoglycogénie. Le fait n'est pas impossible; car, si elle est un peu prolongée, l'épuisement du foie succède à son excitation. Comme il existe en même temps de l'hyperglycémie, la diminution de la glycolyse, sous l'influence du chloroforme, est ainsi prouvée d'une manière indirecte. Il n'est pas facile de la démontrer directement, à cause de la formation, *in vitro*, de substances réductrices. (Voir page précédente.)

En tous cas, l'hyperglycémie chloroformique montre l'*inconvénient* — pour ne pas dire plus — d'une chloroformisation un peu prolongée chez un sujet diabétique [1].

Éther. — On a noté parfois que l'urine réduisait la liqueur de Fehling après une éthérisation un peu prolongée. Ce pouvoir réducteur tient en général à la présence dans l'urine d'acide glycuronique conjugué. La glycosurie paraît fort rare, et il est assez peu probable qu'elle se produise chez un sujet non prédisposé au diabète.

Glycosurie acétonique. — Ruschhaupt [2] a provoqué une glycosurie chez des lapins, des chiens et des chats en leur faisant inhaler de l'acétone (ou en injectant cette substance sous la peau), alors même que les animaux étaient à l'inanition. Ces expériences, répétées dans mon laboratoire, par Ferrand, ont montré en effet que l'inhalation d'acétone peut produire chez le cobaye une réelle glycosurie. Chez un gros chat, le résultat a été moins net; enfin, par l'inhalation seule, nous n'avons pas réussi chez un chien, bien que l'animal ait respiré pendant trois heures un air saturé d'acétone, qu'il soit tombé dans le coma, et n'ait repris connaissance que deux heures après avoir été retiré de la cloche. Son urine renfermait, le même jour et les jours suivants, une grande quantité d'acétone, mais pas de sucre.

Fr. Müller [3], sur 13 lapins tombés aussi dans un état

1. Voir Bendiz, *Centralbl. für Stoffwechsel und Verdauungtkrankheiten*, 1902.
2. Ruschhaupt, *Archiv für exper. Pathol.*, 1900, XLIV, p. 127.
3. Franz Müller, *Archiv für exper. Pathol.*, 1901, XLVI, p. 61.

comateux après l'inhalation d'acétone, a noté de la glycosurie chez 5 d'entre eux. D'après lui, elle ne se produirait que dans le cas où la température de l'animal s'abaisse beaucoup, ou bien quand l'asphyxie est très prononcée.

Alcool et *furfurol.* — On a parfois signalé la présence de sucre (ou d'acide glycuronique) chez les alcooliques; mais le fait est rare [1].

Futcher [2] a vu que le furfurol (la dose n'est pas indiquée) amène chez le chien l'élimination d'acide glycuronique conjugué. Dans deux cas d'intoxication chez l'homme, elle a été suivie d'une perte de connaissance ayant duré plusieurs heures, d'une néphrite transitoire et de l'élimination, pendant deux à trois jours, de glucose et d'acide glycuronique conjugué.

GLYCOSURIE MORPHINIQUE

Coze [3] (de Strasbourg) a observé le premier que l'intoxication par la morphine produit une augmentation du pouvoir réducteur du sang et de l'urine. Depuis, ce fait a été confirmé de divers côtés : Eckard [4] a donné la preuve que l'on peut dans cette intoxication trouver dans l'urine un sucre fermentescible. Mais, dans la plupart des cas, l'urine, bien que douée d'un notable pouvoir réducteur, ne fermente pas avec la levure, et dévie à gauche la lumière polarisée, ce qui donne à penser qu'il s'agit d'un acide glycuronique conjugué [5]. De tels cas ont été observés depuis longtemps par v. Mering [6], et se trouvent consignés dans la monographie de Lewinstein sur le morphinisme. Plus tard, Ash-

1. Voir J. STRAUSS, Alim., spont., und diab. Glycosurie (*Zeitschr. für klin. med.*, 1900, XXXIX, p. 256 et suivantes).
2. FUTCHER, *The Therapeutic Gazette*, 1901, p. 759.
3. COZE, *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1857, XLV, p. 354.
4. ECKARD, *Beiträge*, VIII.
5. On sait que l'acide glycuronique donne naissance à un osazone qui peut être confondu, quand on n'y apporte pas une certaine attention, avec le glucosazone. Aussi le cas publié par le D[r] ADLER (*Prager med. Woch.*, 1900, n° 28) sous la rubrique de *glycosurie* morphinique transitoire, n'est-il pas absolument probant; car on n'a pas fait l'épreuve de la fermentation. Dans ce cas, il s'agissait d'une intoxication aiguë par quelques centigr. de morphine. Le pouvoir réducteur de l'urine équivalait à 7[gr],2 de glucose, par litre.
6. V. MERING, *Berl. klin. Woch.*, 1874. p. 246.

down[1] signala de son côté l'existence d'acide glycuronique dans l'urine de sujets ayant absorbé de grosses doses de morphine, et, plus récemment, P. Mayer[2] a fait la même démonstration.

A des chiens, j'ai plusieurs fois injecté, sous la peau, 1 centigramme de chlorhydrate de morphine[3] par kilogramme. Cette dose amène, généralement, une notable augmentation du pouvoir réducteur du sang[4]. Quant à l'urine, elle acquiert souvent un fort pouvoir réducteur. Voici, à titre d'exemple, quelques expériences :

CHIENNE de 15 kilogrammes.

A 8 heures, on lui injecte sous la peau 1 centimètre cube par kilogramme de chlorhydrate de morphine.

A 11 heures, l'urine renferme (par litre) 33 grammes d'urée et possède un pouvoir réducteur équivalent à 25 grammes de glucose.

A 1 h. 1/2 : urée 35 grammes. Le pouvoir réducteur équivaut à 12 grammes de glucose.

Le soir : urée 36 grammes. Le pouvoir réducteur équivaut à 6 grammes de glucose.

Le pouvoir diastasique de l'urine est excessivement faible ; celui du sang paraît, au contraire, augmenté.

La morphine empêcherait donc l'élimination du ferment diastasique.

CHIEN mouton; poids 18 kilogrammes.

A 11 heures du matin, on lui injecte sous la peau 1 centigramme par kilogramme de chlorhydrate de morphine.

A 2 h. 1/2, T. R. 36°. On retire du sang de la carotide, dont le pouvoir réducteur équivaut à 1,7 de glucose.

L'urine renferme : urée, 45 grammes. Le pouvoir réducteur de cette urine correspond à 23 grammes de glucose.

Chez un autre chien, qui avait reçu en injection sous-

1. ASHDOWN, *British med. Journ.*, 1890.
2. P. MAYER, Ueber die Ausscheidung und den Nachweis der Glycuronsaure im Harn (*Berl. klin. Woch.*, 1899, p. 591).
3. On sait que les chiens supportent facilement de très fortes doses de morphine.
4. Le sang renferme toujours de l'acide glycuronique, mais pas en proportion plus considérable par rapport au glucose que le sang normal.

cutanée 13 milligrammes par kilogramme, du même sel le pouvoir réducteur de l'urine équivalait à 80 grammes de glucose. Celle-ci, traitée par le parabromphénylhydrazine, a donné un osazone fusible à 160°-165°, et ne déviant pas à gauche, en solution pyridique. Outre le glucose, cette urine renfermait donc un pentose.

Ce fait expérimental, soigneusement observé par Boulud, chef des travaux chimiques de mon laboratoire, présente de l'intérêt, attendu que l'on a, dans ces derniers temps, noté la présence d'un pentose dans l'urine d'un certain nombre de morphinomanes. Le premier cas publié a été observé par Iastrowitz et Salkowski[1]. L'urine du malade réduisait les sels de cuivre, mais ne fermentait pas, et ne déviait pas la lumière polarisée (sauf certains jours où elle renfermait jusqu'à 80 grammes de *glucose* par litre). L'osazone obtenu était un pentosazone fusible à 159°. Chez un morphinomane, dont l'observation a été publiée par le professeur Reale[2], il semble qu'il y ait eu pentosurie sans glycosurie, et la pentosurie cessa aussitôt que fut supprimée la morphine. (A ce moment, l'urine déviait à *gauche*. Elle ne possédait pas de pouvoir rotatoire pendant la période de la pentosurie.)

Pathogénie. — Araki[3] considère la glycosurie consécutive à l'intoxication par la morphine comme due à la diminution de l'oxygène dans l'économie, par suite d'une ventilation pulmonaire insuffisante. Cette théorie est inacceptable : on ne peut englober la glycosurie morphinique dans le cadre des glycosuries asphyxiques.

Faut-il admettre, comme nous l'avons fait pour le curare et pour le chloroforme, que l'effet initial de la morphine serait une hyperglycogénie ? Cette hypothèse n'a rien d'irrationnel : on sait qu'à très petite dose, la morphine excite le système nerveux ; mais il n'existe pas d'expériences montrant que l'excitation porte sur la glycogénie ; et d'ailleurs la

1. Iastrowitz und Salkowski, Ueber eine bisher nicht beobachtete Zuckerart im Harne (*Centralbl. für die med. Wiss.*, 1892, page 337).

2. E. Reale, *Centralbl. für innere Medicin*, 1884, p. 680. L'osazone obtenu avait 158° par point de fusion.

3. Araki, Ueber die Wirkung von Morphium, etc. (*Zeitschr. für physiol. Chemie*, 1891, XV, p. 552).

glycosurie ne s'observe pas seulement au *début* de l'intoxication : nous venons de voir qu'on l'a constatée, ainsi que la pentosurie, dans l'intoxication chronique.

Un fait absolument certain, — car il résulte de ce que nous savons de l'action pharmacodynamique de la morphine — est qu'elle ralentit les processus nutritifs, et qu'elle diminue, en conséquence, la destruction du sucre dans les tissus. La diminution de la glycolyse générale, voilà, à n'en pas douter, l'élément principal de la glycosurie morphinique.

Aussi peut-il paraître étrange que dans mes nombreuses expériences je n'aie pu constater une diminution notable de la glycolyse dans le sang, *in vitro*. Ce résultat inattendu s'explique par le fait que l'influence de la morphine sur les tissus n'est pas directe, mais a besoin de l'intermédiaire du système nerveux[1]. Cette substance exerce une action d'*arrêt* sur la vie intime de nos cellules, mais elle n'altère pas le ferment glycolytique, produit protoplasmatique. Voilà pourquoi la glycolyse dans le sang est conservée[1].

Une autre difficulté est la suivante :

On sait que l'opium et la morphine sont des agents thérapeutiques, *parfois* utiles dans la cure du diabète. Comment comprendre leur utilité, s'ils diminuent la glycolyse générale?

Mais cette objection n'est pas fort embarrassante; car si l'opium exerce une action d'arrêt sur la destruction du sucre, il en exerce une du même genre — et qui peut être plus énergique encore — sur la *glycogénie*. Ce fait résulte des expériences de Seegen[2] et de Richter[3] chez des chiens morphinisés. Le premier a trouvé une hyperglycémie très faible dans le sang des veines sus-hépatiques, par rapport au sang carotidien, et le second a constaté une euzoamylie[4].

1. Voir mes expériences sur la circulation dans le foie isolé (*Thèse* de Martz, Lyon, 1898). Au contraire, la quinine agit directement sur le protoplasma.

2. Seegen, *Centralbl. für die med. Wiss.*, 1888, p. 259. Boulud et moi avons répété ces expériences et nous pouvons confirmer, d'une manière générale, les résultats de Seegen.

3. Richter, *Zeitschr. für klin. Med.*, 1898, XXXVI, p. 157).

4. J'ai autrefois constatate l'euzoamylie avec l'antipyrine (Lépine et Por-

En résumé, j'explique la *glycurie* morphinique *surtout* par la diminution de la destruction du sucre dans les tissus, *sous une influence nerveuse*. Il n'y a pas là antinomie avec le fait que *parfois* l'opium est utile aux diabétiques, car, dans ce cas, il suffit d'admettre que la diminution de la *glycogénie* l'emporte sur la diminution de la glycolyse. Je ne pense pas, d'ailleurs, que la glycurie morphinique soit exclusivement due au défaut de la glycolyse générale; car l'amoindrissement de l'énergie glycolytique dans les tissus n'expliquerait pas la *pentosurie*.

D'après un chimiste des plus autorisés, Neuberg[1], le pentose rencontré dans l'urine provient d'une « *synthèse effectuée dans l'organisme* ». S'il en est bien ainsi, il faut admettre une modification toute spéciale de la nutrition. Mais cette question est trop neuve, et encore trop obscure, pour que je puisse m'y arrêter davantage.

On a vu, dans mon expérience I (chienne de 15 kilos), que le pouvoir diastasique du sang était augmenté, et que celui de l'urine était diminué. J'ai plusieurs fois fait la même remarque et il m'a paru que ce double effet pouvait tenir à l'*anurie* morphinique. Y aurait-il, en même temps, production plus grande de ferment diastasique dans l'économie? C'est ce que je ne saurais dire.

GLYCOSURIE ATROPIQUE

Il est prouvé par les expériences de Morat[2] que l'atropine diminue le glycogène, et qu'elle peut même produire un certain degré d'hypoglycémie. Aussi, semble-t-il, assez extraordinaire qu'elle puisse déterminer une glycosurie, même transitoire. Cette éventualité paraît cependant certaine : Raphael[3] a publié l'observation d'un homme de 28 ans qui avait absorbé une certaine quantité d'atropine

TERET) (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1888, 3 avril). Cette substance ne produit pas de glycosurie (tout au plus un peu d'hyperglycémie), vraisemblablement parce qu'elle ne diminue pas la destruction du sucre au même degré que la morphine. Son action antiglycogénique est prédominante. Aussi estelle souvent plus utile dans le diabète que la morphine.

1. NEUBERG, *Berichte der d. Chem. Gesells.*, 1902, Heft 8, p. 1473.
2. MORAT, *Lyon médical*, 1883, XLII, p. 545.
3. RAPHAEL, *Deutsche med. Woch.*, 1899, n° 28.

(malheureusement inconnue). L'urine renfermait une forte proportion de sucre (40 p. 100); elle était dextrogyre.

On sait que les herbivores supportent des doses colossales d'atropine. Raphael en a profité pour soumettre des lapins à l'influence de fortes doses, et, sur plusieurs animaux, il a observé une glycosurie.

Il est infiniment probable que ces animaux étaient hyperglycémiques. La cause de cette hyperglycémie doit sans doute être cherchée dans la diminution de la destruction du sucre par les tissus. Chez son malade, le lendemain du jour où existait une glycosurie spontanée, Raphael a pu provoquer une glycosurie alimentaire, en lui faisant ingérer 100 grammes de glucose; or, on sait que 100 grammes n'amènent pas, chez un sujet sain, le passage du sucre, dans l'urine.

Une forte dose d'atropine paraît nécessaire pour réaliser la diminution de la glycolyse; car d'après Morat et Doyon[1], avec une dose faible, on observe chez le lapin une élévation de la température, et sans doute une augmentation de la consommation du sucre.

En résumé, la glycosurie atropique, d'ailleurs *exceptionnelle*, semble assez analogue, quant à sa pathogénie, avec la glycosurie morphinique.

La pilocarpine, antagoniste de l'atropine, augmente la glycogénie (Morat) et amène de l'hyperglycémie, avec diminution du pouvoir glycolytique du sang (Lépine); mais elle ne produit pas, à ma connaissance, de glycosurie.

GLYCOSURIE PAR LE NITRITE D'AMYLE

A. Hoffmann[2] a vu que l'injection sous-cutanée de quelques centigrammes de nitrite d'amyle provoque chez le lapin une glycosurie d'une durée de 12 à 22 heures. L'urine renferme bien du glucose : elle dévie à droite, et fermente avec la levure.

1. Morat et Doyon, Poisons antagonistes de la calorification (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1892, 9 juillet, p. 646).
2. A. Hoffmann, *Archiv für Anatomie und Physiol.*, 1872, p. 766.

Sebold[1], sous la direction de Külz, a confirmé le fait; mais il n'a pas réussi chez les lapins à jeun. Il a également échoué avec l'alcool amylique et avec divers autres corps voisins. D'après lui, et c'est aussi l'opinion de Konikoff[2], le nitrite d'amyle amène l'azoamylie hépatique. On pourrait donc penser que la glycosurie consécutive à l'inhalation ou à l'injection de nitrite d'amyle tient uniquement à une hyperglycogénie hépatique, d'autant mieux qu'Araki, ainsi que Sebold, n'a pas observé de glycosurie chez un lapin à l'inanition depuis plusieurs jours[3]. Mais cette conclusion serait trop absolue : il résulte en effet de mes expériences personnelles que le nitrite d'amyle diminue beaucoup la glycolyse. Cela est d'accord avec le fait constaté par Wood[4] que cette substance entrave les combustions et diminue l'exhalation de CO[5].

On sait que, chez les oiseaux, il est très difficile de provoquer une glycosurie. Aussi n'est-il pas étonnant que le nitrite d'amyle soit impuissant chez eux à la produire.

Hofmann[6] a observé chez le lapin de la glycosurie peu d'heures après l'injection sous-cutanée de cinquante centigrammes d'éther amylique nitreux. Il a noté, en même temps, une augmentation du double de la quantité d'urine. La glycosurie disparaît de la 12e à la 30e heure.

Nitrobenzol. — Ewald[7] a signalé la présence d'une substance réductrice dans l'urine de deux malades intoxiqués avec quelques grammes de nitrobenzol (tous deux ont guéri) — et dans l'urine de lapin ayant reçu sous la peau de 0,5 à à 2 grammes de ce corps. D'après v. Mering[8], l'urine, dans ce cas, dévie à gauche et ne fermente pas avec la levure. Il s'agit probablement d'acide glycuronique.

1. Sebold, Ueber Amylnitritdiabetes (*Inaug. Dissert.*, Marburg, 1874).
2. Konikoff, Influence de quelques agents sur le glycogène du foie (*Inaug. Dissert.*, Petersburg, 1876, et *Maly's Iahresbericht*, pro 1876, p. 198).
3. Araki, *loc. cit.*, p. 554.
4. Wood, *American Journal, of the med. Sciences*, 1901, CXXII.
5. Thiel, *Archiv für exper. Pathol.*, 1887, XXIII, p. 144.
6. F.-A. Hoffmann, Beiträg zur Kenntniss der phys. Wirkung des Salpetrigsauren Amyloxyd (*Archiv von Reichert und Dubois-Reymond*, 1873).
7. C.-A. Ewald, *Centralbl. für die med. Wiss.*, 1874, n° 52.
8. V. Mering, *Id.*, 1875, n°s 52, 53, 55.

GLYCOSURIE PRODUITE PAR L'INGESTION D'ACIDES

L'ingestion ou l'infusion intra-veineuse d'acides minéraux peut être suivie de glycosurie : Pavy[1] l'a observée après l'infusion d'acide phosphorique dans la jugulaire et, Külz[2] après l'ingestion, chez le lapin, de 6 grammes du même acide, en dissolution dans 25 grammes d'eau. Deux heures après, l'urine renfermait déjà du sucre, de l'albumine et des cylindres. La glycosurie peut durer 30 heures. Les animaux robustes survivent.

Goltz[3] a ingéré, également à des lapins, une solution d'acide lactique à 50 p. 100. D'après lui, la glycosurie apparaît au bout de 36 à 48 heures, si la quantité ingérée est de 10 à 12 centimètres cubes. Avec une dose plus forte, elle fait défaut, parce que la survie n'est pas assez longue. La glycosurie ne s'accompagne pas de polyurie.

D'après Külz[4], qui a ingéré, également à des lapins, la même dose d'acide lactique que Goltz, mais dans une plus grande quantité d'eau (25 centimètres cubes), l'urine renferme de l'albumine au bout de deux heures, puis des cylindres. — La glycosurie précède parfois l'albuminurie, et peut durer deux jours.

Naunyn a observé chez un chien une glycosurie légère après l'ingestion de 5 grammes d'acide chlorhydrique fumant, étendu de 95 parties d'eau[5]. J'ai répété cette expérience : quelques heures après l'ingestion de l'eau acidulée, le sang avait un pouvoir réducteur équivalent à 1^{gr},3 de glucose *et la glycolyse y était à peu près nulle*. Külz, chez le lapin, a ingéré la même quantité d'acide dans 10 grammes d'eau seulement. La glycosurie et l'albuminurie, avec cylin-

1. PAVY, *Guys Hospital Reports*, 1861, et *Proceedings of the royal Society*, XI, p. 336.
2. KÜLZ, Beiträge zur Lehre vom künstlichen Diab. (*Pflueger's Archiv*, 1881, XXIV, p. 103).
3. GOLTZ, Melliturie nach Milchsäure-injection (*Centralbl. für die med. Wiss.*, 1867, n° 45).
4. KÜLZ, *loc. cit.*, p. 103-104.
5. NAUNYN, *Reichert und Dubois-Reymond's Archiv*, 1868, p. 413-414.

dres, ont apparu au bout d'une heure [1]. Jardet et Nivière [2] ont obtenu la glycosurie avec une dose d'acide chlorhydrique beaucoup plus faible et plus étendue : 50 à 100 centimètres cubes d'une solution au titre du suc gastrique (3 p. 1000). Mais ils ont pratiqué l'injection dans une veine mésaraïque ; ils se sont donc placés dans des conditions particulièrement favorables. (Voir plus loin.)

Frerichs rapporte deux cas d'ingestion d'acide sulfurique, chez l'homme [3], dans lesquels l'urine renfermait du sucre et, dans un troisième cas, de l'acide glycuronique.

Kobert et Küssner [4] disent que dans presque toutes leurs expériences d'intoxication avec l'acide oxalique ils ont constaté la présence dans l'urine d'une substance réductrice, qui ne déviait pas la lumière polarisée. Mais Kobert [5] a trouvé ultérieurement, dans l'intoxication par l'acide oxalique, un sucre déviant à droite et fermentescible. Husemann et Ralfe admettent la glycosurie oxalique ; mais Ebstein et Nicolaier [6] en contestent la réalité.

GLYCOSURIE CONSÉCUTIVE A L'INFUSION DE DIFFÉRENTES SUBSTANCES DANS LA VEINE PORTE

Harley a injecté diverses substances dans une veine mésaraïque et dit avoir observé consécutivement une glycosurie. Le fait n'a rien qui puisse surprendre, car l'absorption par le tube digestif étant toujours plus lente que l'infusion directe, la substance arrivera au foie, dans ce dernier cas, en quantité relativement massive, et provoquera plus facilement l'azoamylie. Ainsi Harley a réussi avec l'alcool ; or il est exceptionnel qu'une dose, même énorme, d'alcool ingéré provoque la glycosurie.

D'après Jardet et Nivière [7] la transfusion directe du sang

1. Külz, *loc. cit.*, p. 104.
2. Jardet et Nivière, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898, p. 233 et 277.
3. Frerichs, *Ueber den Diabetes*, p. 30.
4. Kobert et Küssner, *Virchow's Archiv*, 1879, LXXVIII, p. 209.
5. Kobert, *Lehrbuch der Intoxicationen*, 1893, p. 218.
6. Ebstein et Nicolaier, *Virchow's Archiv*, 1897, CXLVIII, p. 368.
7. Jardet et Nivière, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898, p. 349.

artériel du lapin dans une veine mésaraïque d'un autre lapin serait suivie chez ce dernier de glycosurie[1]. Ce fait curieux démontrerait qu'il suffit d'une dyscrasie même fort légère dans le domaine de la veine porte pour amener une hyperglycogénie.

De mes expériences personnelles, il résulte que l'injection d'amylase dans une veine mésaraïque est suivie d'hyperglycémie considérable, et parfois de glycosurie.

GLYCOSURIE PRODUITE PAR CERTAINES LEUCOMAÏNES

Nous avons vu (p. 139) que du sang et de l'urine d'un chien asphyxié on peut retirer des cristaux qui, dissous dans l'eau et injectés à un cobaye, le rendent passagèrement glycosurique (Lépine et Boulud). Nos recherches nous ont fait trouver une leucomaïne semblable, ou analogue, dans le sang et dans l'urine de pneumoniques[2] et de certains diabétiques, etc. Poursuivi depuis plus de dix-huit mois, notre travail n'est pas terminé, car nous avons rencontré les plus grandes difficultés à isoler ces leucomaïnes en quantité suffisante pour déterminer leur constitution.

Avant nous, plusieurs expérimentateurs avaient vu que l'extrait de fèces et que l'urine de diabétiques pouvait avoir un pouvoir diabétogène :

De Dominicis, comme nos lecteurs peuvent se le rappeler, a obtenu chez des chiens de la glycosurie en leur injectant, dans le péritoine, une macération de fèces de chiens rendus diabétiques [3], par l'ablation du pancréas. Tœpfer et Freund[4] ont répété avec succès cette expérience, en introduisant des fèces d'un malade diabétique dans une anse intestinale, isolée, d'un chien sain. L'urine, 24 à 36 heures plus tard, renfermait une notable proportion de sucre. Puis, les deuxième et troisième jours, la glycosurie a cessé pour reparaître du sixième au quatorzième jour.

1. Pavy, cité par Cl. Bernard (*Leçons sur le diabète*), aurait fait autrefois cette expérience.
2. Lépine et Boulud, *Lyon médical*, 1900, 27 mai.
3. De Dominicis, *Arch. de méd. expér.*, 1893, p, 469.
4. Tœpfer et Freund, *Wiener klin. Woch.*, 1899, n° 51.

Hammerschlag et R. Kaufmann [1] disent avoir produit une glycosurie chez des chiens et des chats en injectant dans leurs veines ou en leur faisant ingérer une culture d'un bacille recueillie dans les fèces d'un diabétique.

Les travaux du professeur Leo, parus l'année suivante, ont une importance beaucoup plus grande.

D'après Leo [2], on peut rendre un chien temporairement glycosurique en lui ingérant, par kilogramme environ 100 centimètres cubes d'urine de *certains* diabétiques, ou en lui injectant sous la peau de 10 à 50 centimètres cubes par kilogramme de ces urines concentrées et neutralisées, ou bien encore un extrait de la même quantité de ces mêmes urines, privées en grande partie de leur urée (par addition d'acide oxalique, dont l'excès est ultérieurement précipité par le carbonate de chaux). Comme contrôle, il a injecté de l'urine normale, additionnée de glucose en quantité égale à celle qui était contenue dans l'urine diabétique, et il n'a pas obtenu de glycosurie. C'est ainsi qu'il a démontré l'existence, dans l'urine de certains diabétiques, d'une substance diabétogène, qu'il n'a d'ailleurs pu isoler.

GLYCOSURIE PRODUITE PAR L'EXTRAIT DE CAPSULES SURRÉNALES

Blum [3] a découvert que l'injection sous-cutanée d'une forte dose d'extrait aqueux de capsules surrénales chez un chien est suivie de glycosurie transitoire. Il admet que cet

1. Hammerschlag et R. Kauffmann, *Wiener klin. Woch.*, 1899, n° 51. Leo, de son côté, a trouvé que le liquide où a fermenté la levure *favorise* la glycosurie.

2. Hans Leo, Ueber Wesen und Ursache der Zuckerkrankheit. Berlin, 1900, Hirschwald.

M. Leo a réussi avec l'urine de 8 diabétiques sur 10. Bien qu'il n'ait pu constater de rapport entre la gravité du diabète et le pouvoir diabétogène de l'urine, il admet que la substance diabétogène existant dans l'urine a été la cause du diabète. Cela n'est rien moins que prouvé ; il est bien plus probable qu'elle résulte d'une anomalie de la nutrition, comme dans l'asphyxie, ou qu'elle est résorbée de l'intestin. L'hypothèse de Leo est encore plus invraisemblable depuis que Boulud et moi avons montré que chez des sujets *non diabétiques*, l'organisme renferme des leucomaïnes diabétogènes.

3. F. Blum, Ueber Nebennierendiabetes (*Deutsches Archiv für klin. Med.*, 1901, LXXI, p. 146). Il n'a pas réussi avec l'*ingestion* d'extrait, ou de capsules en nature. L'injection intra-veineuse amène la glycosurie, mais avec l'inconvénient, d'après lui, d'amener une grave perturbation dans la santé de l'ani-

extrait porte son action sur certains organes, en particulier sur le foie, comme l'indique l'excrétion de pigment biliaire. Si les chiens sont *à l'inanition*, l'injection de l'extrait surrénal ne donne presque pas de glycosurie[1], à moins que l'on n'injecte de l'huile sous la peau des animaux. Il semble donc que, dans ce cas, l'huile donne naissance à du sucre.

G. Zuelzer[2] a confirmé les résultats de Blum, en injectant l'extrait de capsules chez des chiens, des chats et des lapins; parfois il a noté aussi de l'albuminurie, et, plus souvent, des albumoses. Quelques dosages du sucre du sang lui ont prouvé que la glycosurie d'origine surrénale s'accompagne d'hyperglycémie. Un élève de Blum, Metzger, a confirmé, après néphrectomie, ce fait important[3].

D'après Croftan[4] l'extrait de capsules contiendrait une diastase (destructible par la chaleur) et qui serait capable de transformer le glycogène en glucose; mais cette explication de la glycosurie d'origine surrénale n'est pas acceptable après les travaux plus récents de Herter[5].

Ce savant a trouvé en effet que si l'on fait chez le chien une laparotomie, et qu'on badigeonne la surface du pancréas avec un ou deux centimètres cubes d'*adrénaline* au millième, on observe aussitôt une rougeur intense de la surface de la glande, parfois précédée d'une pâleur transitoire; puis, en général, au bout d'une heure, une glycosurie qui est abondante chez les animaux préalablement bien nourris.

Le badigeonnage de la rate et du foie donne en général un résultat *négatif*. L'injection dans une veine mésaraïque de

mal, notamment une forte élévation de la tension artérielle, qui fait défaut avec l'injection sous-cutanée.

1. Blum, Weitere Mittheilungen zur Lehre vom dem Nebennierendiabetes (*Pflueger's Archiv*, 1902, XLC, p. 617).
2. G. Zuelzer, Zur Frage der Nebennierendiabetes (*Berl. klin. Woch.*, 1901, p. 1209, 2 décembre).
3. L. Metzger, Zur Lehre vom Nebennierendiabetes (*Münch. med. Woch.*, 1902, p. 478, 25 mars).
4. Croftan, A sugar forming Ferment on suprarenal extract (*American Medicin*, 1902, 18 janvier).
5. Herter, On adrenalin Glycosuria and allied forms, etc. (*The med. News*, 1902, may 10), et *Virchow's Archiv*, 1902, CLXIX.

2 centimètres cubes de solution chez un petit chien, peut être suivie d'une légère glycosurie. Dans ce cas, il se peut qu'une petite quantité d'adrénaline ait reflué dans le pancréas. Quoi qu'il en soit, il est certain que si cette substance est en contact avec le pancréas, il se produit une glycosurie, tandis qu'il n'en est pas de même à la suite d'excitations mécaniques, thermiques et électriques de cet organe.

D'autres substances, également appliquées en badigeonnage sur le pancréas, amènent aussi une glycosurie : Herter, à l'instigation de Lœb, a essayé le cyanure de potassium. Il a aussi utilisé un certain nombre de substances réductrices, notamment le pyrogallol, et même une substance oxydante, l'acide picrique (en solution saturée). Vu la diversité de ces substances, on est conduit à admettre qu'elles agissent comme toxiques, indépendamment de toute action réductrice.

D'après Herter, l'adrénaline produit la glycosurie alors même qu'on n'a badigeonné qu'une moitié seulement (ou même un tiers) du pancréas, et que, par une section convenable, on a entièrement préservé l'autre moitié. Cette substance agit donc tout autrement qu'en annihilant la partie badigeonnée (car on sait que l'extirpation d'une moitié de pancréas n'est pas suivie de glycosurie. Elle ne produit pas nécessairement de lésions, même histologiques du pancréas : les îlots de Langerhans ont été particulièrement étudiés à ce point de vue.

L'action exercée sur le pancréas retentit sur le foie et provoque une azoamylie hépatique[1]. La preuve en est donnée par ce fait qu'elle ne se produit pas si on a sectionné préalablement la moelle à la partie inférieure de la région cervicale ou au commencement de la région dorsale[2]. La rapidité de son apparition est aussi un argument important en faveur de cette manière de voir; car la glycosurie causée par une azoamylie peut survenir très promptement. C'est

1. Je ne dis pas *exclusivement*, parce qu'il résulte de nos recherches (Lépine et Boulud) que la glycolyse est diminuée et même abolie dans le sang des animaux intoxiqués avec l'adrénaline.

2. Lépine, *Lyon médical*, 1902, juillet, p. 151. On sait que cette opération

ce qu'on voit, par exemple, après l'injection d'une substance irritante dans une veine mésaraïque.

Dans une publication plus récente, Herter [1] annonce que le massage des capsules surrénales est suivi de glycosurie. Il paraît admettre que, physiologiquement, la sécrétion interne de ces organes stimule la glycogénie hépatique.

Quelques autres substances toxiques ont encore été signalées comme productrices de glycosurie; mais elles présentent peu d'intérêt à cause de la rareté de leur emploi, par exemple la vératrine [2], l'acide orthonitrophénylpropionique [3], etc. La pathogénie de ces glycosuries est d'ailleurs inconnue. Je borne donc aux substances précédentes mon étude. Elle a eu pour but principal de montrer qu'il ne semble pas exister une seule glycosurie dont la pathogénie soit simple : toutes sont l'effet de l'intervention d'éléments multiples.

ne met pas obstacle à la glycosurie phloridzique (Lépine, *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1895, 23 septembre).

1. Herter, Note on the newly recognized sugar controlling function of the suprarenal glands (*The med News*, 1902, oct. 25, nº 17).

2. Araki, *Zeitschr. für physiol. Chemie*, XVI, p. 458. — Voir aussi Lépine (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1892, p. 544).

3. G. Hoppe-Seyler, *Zeitschr. für physiol. Chemie*, 1882-1883, VII, p. 178 et 403.

Note additionnelle.

J'ai dit dans une note de la première page de cet article que la phloridzine déterminait une perméabilité *tout à fait spéciale* du rein pour le sucre, puisqu'elle ne rend pas cet organe plus perméable au chlorure de sodium qu'il l'est à l'état normal. M. Lœwi (*Arch. für experim. Path.*, 29 déc. 1902, XLVIII, p. 427) l'explique en admettant que, sous l'influence de la phloridzine, l'épithélium des tubes contournés *libère* le sucre du sang d'une combinaison (avec une substance albuminoïde?) dans laquelle il serait normalement engagé. L'espace me fait défaut pour discuter cette hypothèse qui paraît digne d'une sérieuse attention.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Recherches sur la dysenterie. Épidémie dysentérique de Döberitz (camp d'exercices des troupes), **de 1901 et épidémie du corps expéditionnaire de Chine** (Travaux publiés par la section sanitaire du Ministère de la Guerre de Prusse, 1902).

En été 1901 les troupes du corps de la garde, en exercice à Döberitz, furent frappées d'une épidémie de dysenterie, qui prit une grande extension. Les malades furent, pour la plupart, envoyés au lazaret militaire I de Berlin, où se trouvaient déjà à la même époque des militaires ayant pris la dysenterie au cours de l'expédition de Chine, soit convalescents, soit souffrant de récidives. Grâce à cette circonstance, on put y faire des études comparées très intéressantes sur la dysenterie de nos climats et sur la dysenterie exotique, principalement au point de vue étiologique et bactériologique.

En ce qui concerne l'étiologie de l'épidémie locale, l'hypothèse de contamination par des convalescents des troupes expéditionnaires a dû être écartée: des soldats ayant fait partie de l'expédition et ayant eu la dysenterie, ont également été versés dans d'autres régiments sans cependant pour cela y avoir apporté la dysenterie. Le contage provenait d'un village voisin de Döberitz où il y eut très peu de temps avant une petite épidémie dysentérique.

Quant à l'épidémie exotique, l'emploi d'eau non bouillie pour les soins de toilette et pour le lavage des légumes semble avoir contribué à la dissémination, ainsi que les selles non désinfectées.

L'évolution de la maladie n'a présenté rien de bien spécial et l'épidémie de Chine n'a offert aucune différence clinique notable avec celle de Döberitz. L'évolution, en Chine, a été d'autant plus légère que les sujets atteints avaient déjà fait un séjour plus long; il semblerait donc qu'une certaine immunité s'établissait, à moins que les soldats ne prissent avec le temps des habitudes de propreté les exposant moins.

Au point de vue anatomo-pathologique, l'épidémie de Chine se dis-

tingua surtout par l'étendue plus grande des lésions intestinales, par la profondeur plus considérable des ulcérations et la plus grande fréquence de la péritonite. Les abcès du foie et de la rate, qui faisaient défaut à Dōberitz, s'observèrent chez les malades venant de Chine. Dans le pus de ces abcès on a trouvé une fois des amibes, les autres fois des cocci coliformes. La mortalité y a été de 37 sur 862, c'est-à-dire de 4,7 p. 100.

En ce qui concerne les recherches des bacilles de Shiga-Kruse, le médecin militaire Pfuhl en a trouvé dans les selles de 5 malades de Döberitz, de 3 sujets ayant pris la dysenterie en Chine et d'un enfant atteint à Alexandrovo (Russie), mais n'en a pas trouvé chez d'autres dysentériques du corps expéditionnaire. Le diagnostic bactériologique était surtout basé sur la réaction d'agglutination, et à ce sujet M. Pfuhl remarque qu'il faut toujours commencer par la dilution de 1 : 5 et non par 1 : 50, car la réaction peut parfaitement s'obtenir par une dilution inférieure à 1 : 50. Il faut, en outre, s'entendre sur le mot « agglutination », car pour la dysenterie il ne suffit pas, comme pour la fièvre typhoïde, que les bacilles deviennent immobiles, puisqu'ils peuvent l'être sans l'agglutination; en outre, les bacilles de Shiga peuvent s'agglomérer en amas même dans le bacillon. Aussi Pfuhl ne considère-t-il la réaction comme positive que lorsqu'il se forme *des amas entre lesquels il n'y a pas de bacilles isolés.*

Schmiedicke, qui a plus spécialement étudié la morphologie et la biologie des bacilles trouvés chez les malades de Döberitz, a constaté leur analogie complète avec ceux de Shiga, et plus spécialement avec ceux de Flexner.

L'étude expérimentale, faite par Drigalski, a donné les résultats suivants :

En ce qui concerne l'épidémie de Dōberitz, l'injection des cultures vivantes a donné des résultats variables, selon la provenance des cultures. Par contre l'injection des cultures *tuées par le chloroforme* a provoqué chez le lapin, entre les mains de Conradi, des lésions intestinales et une diarrhée en tous points analogues à celles de la dysenterie humaine.

Les mêmes lésions et symptômes ont pu aussi être provoqués par l'extrait aqueux des corps bacillaires dépourvus de cellules.

L'affection provoquée par le bacille de Shiga est donc une infection intestinale accompagnée de phénomènes d'intoxication aiguë.

Dans les selles des dysentériques des troupes expéditionnaires, Drigalski ne trouva point de bacilles, mais toujours des amibes (lesquelles n'ont jamais été constatées chez les malades de Döberitz). Chez ces malades il n'y avait pas de phénomènes d'intoxication. L'injection des selles à amibes aux chats, même en petite dose, provoquait la dysenterie typique, tandis que, avec les selles à bacilles de Shiga, provenant des malades de Dōberitz, la même expérience échouait.

Cependant il faut dire que chez un malade on a trouvé à la fois des bacilles et des amibes ; d'ailleurs Shiga a trouvé les deux à la fois chez cinq malades.

La question de l'identité ou de la non-identité des deux dysenteries (à bacilles et à amibes) reste donc pendante.

Le dernier travail du Recueil est celui de Jürgens qui s'est spécialement occupé de l'étude des amibes. Comme Drigalski, il n'en a trouvé que dans les selles des malades venant de Chine. L'injection aux chats de ces selles contenant des amibes vivantes provoquait une dysenterie typique. A l'examen minutieux des coupes de l'intestin, Jürgens a pu suivre pas à pas la pénétration des amibes dans l'épaisseur de la paroi intestinale. Il a pu voir aussi des glandes intactes, farcies d'amibes. Cette étude lui a permis de conclure que ce n'est pas la nécrose qui est le phénomène le premier en date, du moins dans la dysenterie expérimentale microbienne du chat : le parasite pénètre dans la muqueuse saine, en détruit l'épithélium et continue sa marche envahissante. La nécrose commençait toujours par la muqueuse et ensuite gagnait la sous-muqueuse. Ces lésions expérimentales, différentes de celles de la dysenterie de l'homme, étaient en tous points analogues aux lésions décrites par Councilmann et Lafleur dans l'entérite amibienne de l'homme.

S. Broïdo.

Précis de bactériologie médicale, par **Fernand Berlioz**, professeur à l'Université de Grenoble, directeur du Bureau municipal d'hygiène et de l'Institut séro-thérapeutique. Avec une préface de **L. Landouzy**, professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris. 1 vol. in-16 de la *Bibliothèque Diamant*, avec figures, cartonné toile, tranches rouges (Masson et Cie, éditeurs). 6 francs.

Il existe un certain nombre de manuels consacrés à la microbiologie technique et aux applications de cette science au diagnostic clinique. Mais le petit livre de M. Berlioz ne fait nullement double emploi avec eux. On peut même dire qu'il n'a pas d'analogue, car il laisse de côté les questions de technique et s'attache à mettre en évidence toutes les notions de bactériologie qu'un médecin doit posséder à l'heure actuelle pour se faire une idée exacte de la pathologie infectieuse.

L'auteur passe en revue successivement les caractères généraux des bactéries : morphologie et structure, fonctions et sécrétions, résistance à divers agents physico-chimiques. Puis il étudie les bactéries dans le milieu extérieur, c'est-à-dire dans le sol, l'atmosphère et l'eau, et dans l'organisme. Cette dernière partie est un tableau de l'histoire de l'infection et de l'immunité ; on y trouve résumé l'état actuel de nos

connaissances sur la phagocytose, le pouvoir bactéricide, les antitoxines, agglutinines, cytolysines, et les procédés d'immunisation.

L'ouvrage se termine par la description de divers microbes pathogènes en particulier.

Malgré la complexité des sujets traités, l'exposé des faits et des théories ne présente aucune aridité. Pourtant l'auteur ne s'en tient pas exclusivement aux formules générales et abstraites; il s'appuie toujours, au contraire, sur des exemples très multipliés que précise l'indication d'un grand nombre de travaux originaux. Écrit d'une façon très claire, illustré de plusieurs figures, ce livre documenté et facile à lire sera d'une très grande utilité aux étudiants, ainsi qu'aux praticiens soucieux de se tenir au courant des acquisitions dont la médecine est redevable à la bactériologie.

C. A.

Les leucocytes; *technique* (*Hématologie-Cytologie*), par **MM. J. Courmont**, professeur d'hygiène à la Faculté de médecine de Lyon, et **V. Montagard**, préparateur du cours d'hygiène. Numéro 31 de l'*Œuvre Médico-chirurgicale* (Dr Critzman, directeur). 1 broch. gr. in-8° (Masson et Cie, éditeurs). 1 fr. 25.

On sait l'importance qu'a prise dans ces dernières années l'étude des globules blancs du sang et des sérosités. Les procédés d'examen se sont multipliés, et il importe de bien connaître la technique délicate sur laquelle ils reposent. Aussi faut-il savoir gré à MM. Courmont et Montagard d'avoir rassemblé dans ce fascicule tous les détails de cette technique. On y trouve minutieusement décrits les procédés proposés par les divers auteurs, concernant la prise du sang, sa dilution, la numération des leucocytes, leur fixation et leur coloration. Cet ouvrage épargnera à tous ceux que cette technique intéresse bien des recherches bibliographiques.

C. A.

L'énergie de croissance et les lécithines dans les décoctions de céréales, par le **Dr M. Springer**. 1 vol. in-16 de 170 p. Paris, 1902. Masson et Cie et Gauthier-Villars (Encyclopédie Léauté).

Ce petit livre comprend deux parties, l'une théorique, l'autre pratique.

Dans la première, l'auteur passe en revue les principaux facteurs de la croissance chez les êtres vivants. Il étudie particulièrement le rôle du phosphore et notamment de ses combinaisons organiques sous la forme de lécithines, — celui de la potasse qui, en s'échangeant avec la

soude, rentre dans les plasmas cellulaires, ce qui permet aux déchets de s'éliminer avec la soude, — celui des oxydases qui transforment diverses substances nutritives en les adaptant à la vie, — celui de l'eau qui véhicule les substances dissoutes et est plus abondante quand l'activité vitale est intense, — enfin celui des actions physiques comme la dialyse, la capillarité, la pression osmotique, l'électro-genèse cellulaire, notamment l'électro-genèse musculaire.

Dans la partie réservée aux applications pratiques de ces données, se trouvent des recherches sur les lécithines végétales des grains de céréales; les analyses de M. G. Bertrand montrent l'existence de composés phosphorés organiques dans les décoctions de céréales, préconisées par l'auteur dans la thérapeutique des troubles de croissance.

On y trouve également l'exposé de recherches personnelles fort intéressantes sur le rôle de la privation des sels sur la nutrition : elle n'entraîne pas de troubles de croissance, mais un amaigrissement dû sans doute à ce que la graisse du tissu adipeux a fourni la lécithine nécessaire à la croissance. Signalons aussi les expériences sur l'influence de l'ovolécithine et celle de l'électrisation sur la croissance.

Le Gérant : Pierre Auger.



15e Année. Mars 1903. N° 2.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE DES PARALYSIES CENTRALES DE NATURE AUTOTOXIQUE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

PAR

Ch. DOPTER

Médecin-major de 2e classe au Val-de-Grâce.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES DE LA SALPÊTRIÈRE ET DU VAL-DE-GRACE)

(PLANCHE V)

Les paralysies d'origine centrale, qui surviennent au cours des toxémies sont connues au point de vue clinique ; leur pathogénie n'est pas encore mise au point.

Depuis fort longtemps, on les a constatées au cours de diverses maladies rapportées à une auto-intoxication de l'organisme : urémie, diabète, goutte, affections hépatiques, maladie de Basedow, etc. Si leur caractère permanent a été observé en certains cas, elles se font encore et surtout remarquer par une durée passagère, de quelques jours à quelques mois, après quoi il ne reste plus trace des symptômes qui les ont révélées.

De nombreuses hypothèses ont été émises pour élucider

leur genèse; on pouvait songer que le jour où la technique histologique fine du système nerveux a pris naissance, les difficultés seraient levées, et la lumière serait faite : il n'en a rien été; les résultats les plus contradictoires ont été notés au cours des autopsies et des examens microscopiques, même pour les cas présentant les plus grandes analogies. C'est en cela que réside assurément la raison de la diversité si marquée des opinions formulées jusqu'à l'heure actuelle.

Malgré tout, depuis ces dernières années on avait tendance à considérer ces paralysies comme directement engendrées par une atteinte des éléments nerveux due à la fixation des poisons sur le corps cellulaire du neurone; l'expérimentation d'ailleurs semblait confirmer ces vues; mais telle qu'elle fut conduite, elle ne pouvait en donner la preuve absolue, et notamment, elle était incapable d'expliquer ce caractère transitoire qui leur est si particulier, et qu'elles n'avaient pu reproduire.

Un rapide coup d'œil rétrospectif permettra de se rendre compte du bilan de nos connaissances à ce sujet.

I. — EXPOSÉ DES CONCEPTIONS ACTUELLES

Les *paralysies urémiques* sont celles qui ont donné lieu aux discussions les plus vives, aux observations les plus contradictoires. Laissant évidemment de côté cette variété de paralysie survenant chez un urémique, mais engendrée par une hémorrhagie cérébrale banale, que trouve-t-on à l'autopsie? le plus souvent rien. Bailliet[1], sur 37 cas recueillis par lui, a pu noter 27 fois l'absence de lésion en foyer; d'autres fois on constate la présence d'un œdème cérébral diffus ou localisé à certaines régions, localisations correspondantes aux phénomènes observés pendant la vie (Raymond[2], Chantemesse et Tenneson[3]). L'œdème, pensait-on, agit par compression sur les vaisseaux dont les territoires sont anémiés et partant inhibés dans leurs fonctions. Mais

1. BAILLIET, *Thèse*, de Paris, 1898.
2. RAYMOND, *Revue de médecine*, sept. 1885.
3. CHANTEMESSE et TENNESON, *Id.*, nov. 1885.

l'œdème n'était pas rencontré régulièrement dans chaque cas; on faisait alors intervenir pour interpréter ces cas négatifs le caractère de mobilité habituelle de ces épanchements interstitiels, qui pouvaient disparaître aux derniers moments de la vie.

L'athérome a été incriminé comme cause favorisante de ces paralysies, et dans les cas où il n'existait pas de lésion artérielle, le spasme des vaisseaux a été invoqué.

Mais déjà, en 1887, Landois[1] montrait que certaines substances de l'urine normale étaient excitantes pour le système nerveux central; ces produits déposés sous forme de poudre sur la convexité du cerveau, provoquaient des attaques épileptiformes, se répétant après des intervalles de rémission. Ces expériences semblaient prouver déjà que les poisons urinaires étaient capables d'agir directement sur la cellule cérébrale en l'hyperexcitant. Mais aucune paralysie ne put être produite.

Plus tard, on s'attacha à déceler les lésions histologiques des centres nerveux consécutives à l'urémie expérimentale. A cet égard, les recherches de Donetti[2], Marinesco[3], Acquisito et Pusateri[4], Sacerdoti[5], etc., Nageotte et Ettlinger[6] sont intéressantes. Après néphrectomie ou ligature des uretères, des lésions marquées se développent au niveau des cellules cérébrales sous forme de chromatolyse, de plus ils signalent l'atrophie variqueuse des dendrites, avec intégrité du prolongement de Deiters, l'état variqueux des prolongements des cellules névrogliques. Enfin, ce qui paraît plus important encore, ce sont les examens histologiques faits par Gabbi[7] chez l'homme, dans deux cas d'urémie nerveuse. Les altérations cellulaires sont réparties inégalement dans toute l'étendue du cerveau; il constate de la chromatolyse à tous ses degrés, le noyau est augmenté de

1. Landois, *Wiener med. Presse*, 1887, p. 233.
2. Donetti, *Société de biologie*, 20 mai 1897.
3. Marinesco, *Presse médicale*, 1898.
4. Acquisito et Pusateri, *Riv. di patol. e ment.*, 1896, fasc. X.
5. Sacerdoti, *Riv. di patol. nerv. e ment.*, 1897, 1, 19.
6. Nageotte et Ettlinger, *Presse médicale*, 23 mars 1898.
7. Gabbi, *Il policlinico*, 1898, n° 6.

volume au point d'occuper toute l'étendue du corps cellulaire, il présente de l'homogénéisation, enfin, il est devenu excentrique.

Ces données sont importantes; elles semblent beaucoup contribuer à rendre probable cette notion de l'atteinte cellulaire par les poisons en circulation dans le sang (Chauffard[1]); cette action directe est vraisemblable, mais rien ne la prouve irréfutablement. En tout cas, les faits qui précèdent n'expliquent aucunement la pathogénie des paralysies transitoires.

Des discussions nombreuses ont encore marqué l'histoire des paralysies permanentes ou transitoires des *diabétiques*. Les autopsies donnent lieu à des constatations bien différentes : en certains cas, ce sont des foyers d'hémorrhagie cérébrale dus à des ruptures d'artères sclérosées, dont la lésion reconnaît comme origine le diabète lui-même ou une toxi-infection étrangère. D'autres fois, aucune lésion macroscopique n'est décelable.

On pensa expliquer par la congestion ces troubles paralytiques et surtout leur caractère passager. Or, cette opinion ne repose sur aucune donnée anatomique ; elle ne peut être prise en considération. Certaines lésions anatomo-pathologiques particulières décrites dans les cas où l'examen macroscopique était négatif, ont pu faire supposer que l'on était en présence de la cause même des symptômes observés : Dickinson[2] trouve histologiquement les excavations miliaires siégeant le long des vaisseaux, remplies de sang extravasé, ou de cristaux d'hématine, puis des foyers de sclérose miliaire.

Ces altérations n'ont pu être rencontrées depuis.

Plus tard dans un cas d'hémiplégie diabétique, Lépine et Blanc[3], à l'aide des techniques anciennes, notent, du côté malade, la disparition complète des cellules pyramidales; celles qui persistent sont de taille exiguë et irrégulière; de

1. Chauffard, Art. *Urémie. In traité* de Brouardel et Gilbert, t. V.
2. Dickinson. Cité par Lecorché. Troubles nerveux dans le diabète (*Arch. de neurol.*, 1885).
3. Lépine et Blanc, *Rev. de méd.*, 1886.

plus, les cellules névrogliques sont ratatinées et pigmentées ou complètement atrophiées ; un certain nombre d'entre elles a disparu.

Ces lésions semblent de par leur nature rendre compte des phénomènes cliniques, mais comment, sous quelle influence se sont-elles produites ?

Mentionnons seulement pour mémoire les théories qui ont voulu faire jouer à l'embolie graisseuse, à l'embolie glycogénique un rôle important sinon exclusif dans la genèse de ces paralysies.

Les théories dites dyscrasiques touchent assurément de plus près la solution du problème :

Mary admet que ces paralysies sont dues à des modifications organiques ou dynamiques du système nerveux; il explique la mobilité des troubles par la fluctuation de la glycémie, qui tantôt baisse, tantôt augmente. Lecorché voit dans l'adultération du sang ou dans une circulation artérielle insuffisante la cause de tous les symptômes.

Il faut arriver à Bouchard et à son école pour voir envisager des théories plus rationnelles. Bouchard incrimine l'hyperglycémie, ou bien encore la prolifération conjonctive des vaisseaux qui, chez les diabétiques, a été constatée dans certains viscères. Mais, pour lui, la grande cause réside dans l'anhydrémie : par son avidité pour l'eau, le sucre entrave les phénomènes d'osmose, et gêne la nutrition des éléments anatomiques ; de là, pour le système nerveux, un état de malaise, se traduisant de mille manières. Charrin adopte cette façon de voir et déclare que, comme il n'y a pas de lésion profonde, il y a possibilité de guérison.

Il est aisé de voir que toutes ces interprétations sont de simples hypothèses, de pures vues de l'esprit ne reposant en somme sur aucun fait probant.

Des accidents similaires sont des complications directes d'*affections hépatiques*, à la période d'insuffisance. Léopold Lévi [1] qui les a particulièrement étudiés montre que ces paralysies peuvent revêtir, comme précédemment, un carac-

1. LÉOPOLD LÉVI, *Thèse*, Paris, 1896.

tère permanent ou seulement temporaire. Délire, convulsions, paralysies, coma s'y rencontrent et sont dus d'après lui à une véritable toxémie d'origine hépatique qu'il nomme *hépatoxémie*. Ces accidents nerveux rappellent beaucoup cliniquement ceux qui s'observent au cours de l'urémie. Cette similitude serait encore anatomo-pathologique, car il a pu déceler dans les cerveaux examinés l'œdème histologique qui est à rapprocher de l'œdème cérébral urémique. Cet épanchement interstitiel serait la cause des phénomènes en question : il agirait mécaniquement, mais aussi, et principalement, par imprégnation toxique des éléments nerveux dont la souffrance se manifesterait par les troubles précités.

La *goutte*, elle aussi, s'accompagne fréquemment d'accidents cérébraux, à manifestations paralytiques, pouvant encore revêtir un caractère transitoire. On a tendance à croire actuellement qu'ils sont sous la dépendance immédiate des lésions artérielles (endartérite, thrombose) fréquentes au cours de cette dyscrasie; on rejette volontiers le rôle possible joué par la toxémie. Et cependant, les névralgies, les névrites goutteuses sont connues, ne pouvant relever que de l'auto-intoxication elle-même. Pourquoi faire de l'adultération vasculaire l'unique cause des accidents cérébraux, et ne pas admettre, au moins pour certains cas, l'effet des poisons circulants sur la cellule cérébrale ? Quoi qu'il en soit, rien encore ne vient appuyer d'une façon ferme cette manière de voir.

Certaines paralysies engendrées par les *affections cardiaques* peuvent être définitives et provenir d'une embolie ou d'une hémorrhagie ; d'autres sont purement éphémères et la cause anatomique en reste imperceptible. Cette dernière variété pourrait relever non seulement de troubles circulatoires, mais encore d'une véritable auto-intoxication constituée par différents facteurs : le premier consiste dans la mauvaise oxygénation du sang dans le poumon où la circulation est défectueuse ; le deuxième, dans le mauvais fonctionnement des organes sur lesquels le cœur retentit (foie, reins, etc.), le tout engendrant ce trouble général si parti-

culier, que l'on a pu nommer « cachexie cardiaque » (Achard et L. Lévi)[1].

La nature toxémique des paralysies qui surviennent au cours de la *maladie de Basedow* est encore très discutée. En dehors des faits d'asthénie générale, il existe des phénomènes paralytiques à localisation très mobile, rappelant dans leur allure clinique les troubles de diverse origine, qui viennent d'être passés en revue : monoplégies, diplégies faciales, ophtalmoplégies externes, s'y rencontrent, voire même des paraplégies et hémiplégies. Parfois l'hystérie paraît bien en cause (Boinet)[2], mais il en est qui ne semblent provenir que de la maladie thyroïdienne seule. D'ailleurs, Traina[3] a constaté des lésions de l'écorce cérébrale dans l'insuffisance thyroïdienne expérimentale ou pathologique. Une observation de Muratow est bien significative à cet égard ; dans les hémisphères cérébraux, la méthode de Nissl a permis de déceler des lésions chromatolytiques considérables. L'hypothèse de la toxémie n'a donc rien que de très vraisemblable au moins pour un certain nombre de cas.

Il est fort probable, encore, que les paralysies semblables accompagnant le tableau clinique de la *chorée*, reconnaissent une origine identique.

Enfin, la *maladie d'Addison* se manifeste souvent, entre autres symptômes, par des troubles nerveux. Mais ceux que l'on observe le plus fréquemment, présentent un caractère général : ce sont des phénomènes asthéniques. Parmi les accidents plus localisés, on note les convulsions surtout chez l'enfant ; Klippel[4] a décrit en outre dans un cas une véritable encéphalopathie, qui n'est attribuable qu'à l'insuffisance capsulaire. Quant aux paralysies, prenant pour type les paralysies urémiques, diabétiques, hépatiques, etc., la littérature médicale est encore muette à leur sujet. Or, une observation encore inédite de MM. Lafforgue et Tanton, permet de combler cette lacune : un addisonien ressent

1. ACHARD et LÉOPOLD LÉVI, *Soc. méd. des hôp.*, 8 oct. 1897.
2. BOINET, *Id.*, 26 oct. 1899.
3. TRAINA, *Neurolog. centralb.*, 15 oct. 1898.
4. KLIPPEL, *Société de Neurologie*, 1899.

subitement des crampes, des fourmillements dans la jambe, puis dans le bras du côté droit; quelques minutes après l'impotence fonctionnelle est presque complète à leur niveau. Il perd connaissance, et, quand il revient à lui, une demi-heure après, il constate que la paralysie est complète, la face est déviée à gauche et l'aphasie totale. En un mot, il présente tout le syndrome de l'hémiplégie droite. Les phéno mènes persistent durant trois jours, après quoi, il n'est possible de constater, au niveau des membres antérieurement atteints, qu'un peu de tremblement. L'hystérie éliminée (aucun stigmate), c'était bien nettement à l'insuffisance capsulaire que ces troubles devaient être rapportés. Cette observation ne rappelle-t-elle pas ce que l'urémie, le diabète, etc., nous ont fait connaître à ce sujet?

Vraisemblablement la cause de ces accidents réside dans l'auto-intoxication d'origine capsulaire. L'hypothèse peut s'appuyer sur les constatations histologiques faites par Caterina [1], Amabilino [2], qui ont décrit des lésions très marquées des cellules de l'écorce avec déformations des grandes et petites cellules pyramidales dans plusieurs cas de maladie d'Addison. Nageotte et Ettlinger [3], d'autre part, ont vu des lésions de chromatolyse avérée au niveau du cerveau et de la moelle d'animaux décapsulés. Malgré tout, l'on n'est pas renseigné d'une façon précise sur la genèse de ces complications.

Somme toute, cet exposé rapide des opinions émises au sujet de la pathogénie des troubles nerveux supposés d'origine toxémique, montre la tendance actuelle à admettre l'action probable des poisons en circulation dans l'organisme, sur la cellule nerveuse qu'ils irritent ou inhibent dans son fonctionnement. C'est sans doute l'hypothèse la plus vraisemblable : les lésions histologiques, venant de cas cliniques ou expérimentaux, constituent un fort appoint à sa confirmation, mais le lien qui unit l'effet et la cause supposée

1. Caterina, *Riv. di patol. ner.*, III, p. 360, 1898.
2. Amabilino, *Rig. medica*, 2e vol., p. 147, 1899.
3. Nageotte et Ettlinger, *Loc. cit.*

n'est pas suffisamment établi; de plus, la pathogénie des paralysies transitoires est encore complètement inexpliquée.

II. — EXPÉRIMENTATION

La preuve absolue ne pouvait être fournie qu'en observant les effets produits par le contact direct entre la cellule nerveuse et les poisons véhiculés par le sang. Étudier ces effets, les analyser, les poursuivre dans leur évolution, tel était le but à atteindre.

Déjà, semblable méthode avait pu nous permettre d'élucider la pathogénie de certaines névrites autotoxiques[1]; il y avait tout lieu d'espérer que les paralysies d'origine centrale pourraient, par une technique comparable, être rapportées à leur véritable cause. Il ne fallait pas songer à utiliser pour l'expérimentation les divers poisons supposés qui imprègnent l'organisme dans telle ou telle de ces affections, d'autant que, pour la plupart, ils sont à peu près complètement ignorés. Aussi nous sommes-nous exclusivement adressé au sérum des malades eux-mêmes.

Mais, parmi ces sérums, un choix devait être fait; les recherches de MM. Widal, Sicard et Lesné[2] ont en effet montré que, pour une affection donnée, la toxicité du sérum n'est pas toujours égale à elle-même dans les divers cas cliniques envisagés. Aussi, *seuls ont été mis en expérience, ceux dont la toxicité a été reconnue positive en injection intra-cérébrale*. Pour préciser davantage, tout sérum qui, à la dose maxima de 1/4 de centimètre cube, n'amenait pas la mort du cobaye en 12 à 16 heures environ, a été éliminé.

Ainsi soumis à cette sélection, le sérum recueilli chez des malades présentant divers syndromes, urémiques, diabétiques, addisoniens, cancéreux, asystoliques, a été porté directement sur l'écorce cérébrale de cobayes; après trépanation cranienne, l'injection a été faite dans la cavité arachnoïdienne. Pour éviter les effets nocifs d'une compression trop forte qui eût pu fausser les résultats, quelques

1. Dopter, *Arch. de méd. expérim.*, nov. 1901.
2. Widal, Sicard et Lesné, *Soc. de Biol.*, 1898; Lesné, *Thèse* de Paris, 1899.

précautions ont dû être prises : la quantité de liquide introduit a varié entre deux à quatre gouttes ; jamais elle n'a dépassé le dernier chiffre. De plus, l'injection était, dans chaque cas, poussée très lentement, à raison d'une goutte par minute ; de cette façon, toute cause étrangère à celle du liquide lui-même était éliminée. Puis des animaux témoins ont reçu, dans les conditions rigoureusement identiques, les uns, de l'eau physiologique, d'autres du sérum humain normal, d'autres enfin des mêmes sérums pathologiques, mais que l'injection intra-cérébrale avait préalablement reconnus dénués de toute toxicité. Les résultats fournis par ces témoins ont été les suivants : Tout d'abord, aucun phénomène clinique persistant, autre que celui qui suit immédiatement l'injection, n'a pu être constaté, même avec le sérum humain normal, qui, en injection intra-cérébrale, donne souvent lieu à des convulsions. Quant aux lésions, nulles avec l'eau physiologique, et les sérums de la 3e catégorie, elles ont existé, mais insignifiantes avec le sérum humain normal, et sans comparaison possible avec les altérations qui vont être décrites.

III. — SYMPTÔMES EXPÉRIMENTAUX

Les animaux qui ont subi ces injections survivent, les uns quelques jours, les autres indéfiniment. Cette plus ou moins longue survie semble être en relation immédiate avec la toxicité du sérum injecté.

Immédiatement après l'injection, le cobaye se tient en boule, son poil se hérisse, le corps tout entier est animé de soubresauts répétés ; un mouvement de diduction du maxillaire inférieur se présente parfois ; pas de mouvement giratoire ; généralement on note l'émission rapide et précipitée de matières fécales et d'urine. Mais aucun de ces troubles ne persiste : ils ne durent pas plus de quinze minutes. Immobile, triste dans les heures qui suivent, l'animal revient à son état normal, douze heures environ après l'injection.

Outre ces symptômes immédiats qui relèvent uniquement des conditions de l'opération, il en est de tardifs qui

se manifestent environ sept à huit jours après l'intervention ; ils sont cependant inconstants : certains animaux n'ont même jamais rien présenté d'anormal ; quand ils prennent naissance, ce sont des convulsions intéressant un côté du corps ou seulement un membre ou les deux membres inférieurs. Ces phénomènes épileptiformes peuvent être permanents et ne cesser qu'avec la mort, vingt-quatre à quarante-huit heures après leur début. D'autres fois, ils sont intermittents, et sont suivis en général de parésie plus ou moins prononcée, s'accusant dans les membres qui ont été le siège des secousses convulsives.

Il arrive encore que les mêmes troubles soient essentiellement passagers et se terminent sans paralysie consécutive. Enfin, fait sur lequel il convient d'insister tout particulièrement, deux cobayes ont présenté après des convulsions une hémiplégie qui s'est fait remarquer par son caractère *transitoire :* elle n'a duré que soixante-douze heures chez l'un, vingt-quatre heures chez l'autre, après quoi les animaux se sont rétablis et ont survécu. Signalons trois cobayes qui ont présenté, au cours de ces expériences, une atrophie complète du globe oculaire, deux à trois semaines après l'injection.

Ces symptômes observés présentent une grande importance. Ils sont calqués en effet sur ce que la clinique humaine nous enseigne ; les convulsions, suivies ou non de paralysies, sont les principales manifestations nerveuses des états toxémiques envisagés ; d'autre part, le caractère transitoire des troubles nerveux noté chez deux de ces animaux est bien en rapport avec la durée souvent éphémère des parésies et paralysies chez l'homme.

Cette donnée est déjà intéressante quand on observe comparativement la clinique humaine et l'expérimentation ; elle acquerra une grande valeur, quand on aura vu les lésions histologiques corroborer par leur nature et leur évolution cette première allégation fournie en faveur du rôle joué par les poisons circulant dans le sang.

IV. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les cerveaux d'animaux morts à la suite de phénomènes précédents ou sacrifiés, ont présenté les particularités suivantes :

Aspect macroscopique du cerveau. — L'aspect extérieur du cerveau est normal ; il n'existe pas d'hémorrhagie ni de ramollissement perceptibles à la surface des circonvolutions. Parfois la pie-mère est légèrement vascularisée mais n'est pas épaissie. Les coupes du cerveau débitées en petites tranches n'ont jamais décelé la moindre trace ni de foyer hémorrhagique, ni de points ramollis.

Étude histologique de l'écorce. — Les pièces ont été fixées dans l'alcool à 95° (24 heures), puis dans l'alcool absolu (48 heures). Les inclusions ont été faites à la celloïdine. La méthode de Nissl a été employée pour les colorations.

Les lésions provoquées ont été plus ou moins accusées suivant les cas. D'une façon générale ce sont les sérums d'addisoniens, qui ont donné lieu aux atteintes les plus profondes, puis en descendant l'échelle de gravité, les sérums de diabétiques, d'urémiques, de cancéreux, d'asystoliques.

Leur répartition est intéressante à noter : tout d'abord, la faux du cerveau étant absente chez le cobaye et le liquide injecté fusant dans toute l'étendue de la cavité arachnoïdienne, les altérations atteignent les cellules des deux hémisphères. Puis, dans chaque hémisphère, ce sont en général les lobes postérieurs qui sont les plus intéressés : des injections colorées par le bleu de méthylène ont montré que la répartition du liquide introduit était superposable à celle des lésions. Cette disposition presque élective au niveau des lobes postérieurs explique peut-être l'absence de signes cliniques chez beaucoup d'animaux en expérience ; il s'agit sans doute, comme chez l'homme, d'une zone indifférente dans la plupart de ses points.

Enfin, l'intensité des altérations n'est pas uniforme sur

toute l'étendue des régions baignées par le liquide : à côté de zones malades, il en est d'absolument saines; en un mot, elles se disposent en foyers.

Ces lésions portent sur les cellules pyramidales, petites et grandes; celles-ci réagissent toujours suivant le même mode devant l'action des sérums utilisés, quels qu'ils soient. Autrement dit, aucun caractère de spécificité n'est perceptible. Aussi, une description d'ensemble, en suivant progressivement les étapes franchies par les atteintes au fur et à mesure qu'elles s'accusent, sera-t-elle suffisante; les redites fatales seront ainsi évitées. Enfin les modifications subies par les cellules névrogliques seront aussi signalées.

Les CELLULES PYRAMIDALES sont atteintes dans leur protoplasma, leur noyau et leurs prolongements.

1° *Protoplasma.* — La lésion première en date, se manifeste par le gonflement du protoplasma; l'élément cellulaire s'arrondit, devient hydropique et globuleux, son volume est augmenté. En même temps, commence la dissolution des grains chromatophiles. Cette chromatolyse est totale ou partielle. Totale, elle envahit d'emblée toute l'étendue du cytoplasma; partielle, elle débute le plus souvent par la région paranucléaire, parfois par la périphérie, ou bien encore par la région adjacente au cylindre-axe.

Elle peut s'arrêter à ce degré, mais elle peut aussi s'étendre à toute la cellule pour devenir totale. Quoi qu'il en soit, la substance chromatophile ayant opéré sa dissolution, il arrive fréquemment que certaines régions normalement presque incolores, deviennent très colorées : il s'agit de chromophilie. Cette chromophilie se montre de préférence dans les régions voisines du cylindre-axe (fig. 2).

La lésion protoplasmique poursuit son évolution, elle aboutit à l'achromatose. Celle-ci devient rarement totale; sur le pôle opposé au cylindre-axe, une zone colorée persiste, plus teintée même que normalement. Le reste de la masse cellulaire est semé d'une fine poussière dont les grains deviennent rares et espacés; enfin, au milieu de ce semis, se sont creusées des vacuoles formant parfois les mailles d'un réseau d'une extrême ténuité; seul vestige de l'ancienne

masse protoplasmique (fig. 3). Il existe parfois des fissures en coup d'ongle, mais cet aspect est rare. Enfin, la destruction peut être plus marquée, et la cellule se résout en granulations éparses ou à peine teintées, par un processus de désintégration progressif.

2° *Prolongements cellulaires.* — Gonflés, irréguliers, moniliformes même, les prolongements cellulaires peuvent être, par endroits, chromophiles. D'autres fois, ils semblent ratatinés: ils n'ont jamais paru totalement détruits. Le cylindre-axe perd souvent la teinte légère qu'il présente habituellement; dans ces conditions, il n'est plus guère perceptible, mais on ne peut affirmer qu'il ait complètement disparu.

3° *Noyau.* — Sa souffrance, légère le plus souvent, se traduit par des figures variées. Son premier degré semble se manifester par l'homogénéisation qui peut être soit partielle, soit totale.

Dans les cas de lésion plus avancée, la substance fondamentale, au contraire, se décolore; en même temps aussi, son volume se réduit, au point de devenir deux fois moindre que normalement. Son contour habituellement circulaire, cesse de l'être; il devient ovoïde, ou s'allonge plus ou moins, ou bien encore devient très irrégulier, même angulaire. Les cas sont rares où la membrane périnucléaire perd la faculté de se colorer, et n'est plus perceptible (fig. 3).

Le noyau est très rarement déplacé vers la périphérie; malgré des atteintes protoplasmiques très prononcées, il reste en général au centre de l'élément cellulaire; ce n'est que par exception que l'excentration complète se produit.

Il est peu de chose à signaler sur le nucléole; parfois il s'éloigne du centre nucléaire, parfois encore, il se divise en deux ou plusieurs éléments semblables; enfin, dans les cas graves, il se résout en granulations se répandant dans l'intérieur du noyau.

Les réactions du TISSU NÉVROGLIQUE sont intéressantes: seules, les petites cellules névrogliques présentent des altérations; un fait frappe dans les préparations obtenues, c'est leur nombre plus considérable qu'à l'état normal; elles se

sont multipliées; de plus, elles se portent de préférence autour des cellules malades. Certaines d'entre elles vont même jusqu'à pénétrer dans l'intérieur de ces éléments qui peuvent en contenir deux, trois et même davantage. Dans ces conditions, on les voit s'entourer d'un espace clair, d'un halo qui les isole très nettement de la masse protoplasmique, et les rend très perceptibles (fig. 4). Il s'agit en un mot du phénomène connu sous le nom de *neuronophagie*.

V. — CONSIDÉRATIONS PATHOGÉNIQUES

Telles sont les lésions obtenues. Les conditions mêmes de l'expérimentation montrent clairement qu'elles n'ont pu survenir que par le contact direct des divers sérums toxiques avec la cellule cérébrale. Cette genèse est en effet la seule à invoquer : toute action mécanique a été évitée, puis à l'autopsie, et ultérieurement à l'examen microscopique, tous les viscères importants ont été reconnus sains; il n'a certainement pas existé à leur niveau de troubles permettant de donner secondairement naissance aux altérations nerveuses décrites. Celles-ci reconnaissent donc comme cause exclusive *l'imprégnation cellulaire par les poisons contenus dans les sérums*.

De plus, on peut affirmer que seuls les toxiques ont pu entrer en jeu dans la production de ces troubles; il existe en effet un parallélisme constant entre l'intensité des désordres et la toxicité du sérum, recherchée préalablement au début de chaque série d'expériences; ce n'est donc pas par les variations de concentration moléculaire, que ces humeurs organiques ont pu agir, comme les expériences de Lalou et Mayer[1] pourraient un moment le faire supposer.

Le rôle dévolu, hypothétiquement jusqu'ici, aux poisons charriés par le sang circulant, distribués aux tissus (et, dans le cas particulier, à la substance nerveuse), doit donc être considéré comme définitivemont acquis.

1. Lalou et Mayer, *Société de Biologie*, mai 1902.

Il est un autre point sur lequel il convient d'insister :

Les lésions obtenues, si accusées qu'elles paraissent en certains cas, ne semblent pas, malgré tout, de nature à devoir entraîner d'une façon certaine la destruction ultérieure des cellules atteintes. En les analysant de près, on voit que les éléments sont touchés surtout dans leur substance chromatophile; à part quelques cas, la substance achromatique reste indemne; le noyau manifeste rarement une atteinte sévère; il n'est pas déplacé, sa membrane nucléaire persiste, alors même que la chromatolyse est très accusée. Autant de caractères qui peuvent faire supposer que la lésion n'est peut-être pas irrémédiable et que la restauration cellulaire peut s'effectuer.

Cette hypothèse demandait vérification :

Un lot de six cobayes, de même poids, reçoit le même jour, dans des conditions scrupuleusement identiques, la même quantité d'un sérum toxique (addisonien) dans l'arachnoïde encéphalique. Deux d'entre eux meurent au bout de huit jours, les quatre autres survivent, et sont sacrifiés successivement, trois, quatre, cinq et six semaines après la première injection.

Dans ces conditions, les lésions, marquées chez les deux premiers, deviennent de plus en plus atténuées et rares au fur et à mesure qu'on examine les coupes provenant des cobayes sacrifiés en dernier lieu. Les altérations qui persistent sont celles qui, dès le début, ont revêtu un caractère de gravité tel, qu'elles ont abouti à la mort cellulaire. Et de fait, il existe par endroits des espaces où l'on ne constate que des débris amorphes, vestiges des éléments détruits à la suite des injections. Mais ces figures sont bien peu fréquentes à côté de celles qui montrent une régénération progressive. En un mot, pour la plupart, ces lésions ne sont pas durables; les cellules altérées peuvent reprendre ultérieurement leur forme et leur fonctionnement primitifs.

Envisagée seule, indépendamment de toute autre, cette dernière donnée est d'une valeur incontestable pour interpréter exactement le caractère passager des troubles en question. Mais son importance s'accroît manifestement,

quand on la compare aux phénomènes cliniques notés chez les animaux en expérience : *paralysies transitoires*, d'une part, *lésions anatomiques réparables*, de l'autre; voilà deux ordres de faits qui se complètent et se coordonnent. Par leur superposition, ils contribuent à faire concevoir la genèse des accidents nerveux que nous étudions; ils font saisir sur le vif le pourquoi de cette durée passagère des symptômes, caractère que les hypothèses les plus variées n'avaient pu expliquer d'une manière satisfaisante.

Voilà donc élucidée dans ces points essentiels la nature pathogénique des troubles paralytiques survenant au cours des états toxémiques. Que des phénomènes circulatoires puissent, comme on l'a supposé, favoriser la production de ces symptômes, la chose est possible, mais la seule action directe des poisons sur la cellule nerveuse est rendue trop manifeste par les expériences précédentes, pour qu'il soit impossible de ne pas voir dans l'imprégnation toxique, la cause sinon exclusive, du moins prépondérante des accidents observés au cours des autotoxémies humaines.

Bien que cette interprétation, basée sur les faits expérimentanx invoqués, semble devoir entraîner la conviction, un point reste encore litigieux : il a trait à l'urémie, et concerne l'œdème cérébral que l'on voit exister en certains cas, et rester absent en certains autres. Il suffirait en réalité de s'entendre sur la valeur pathogénique de ce liquide d'épanchement interstitiel, pour que toute les difficultés soient aplanies. Or on a voulu en faire uniquement un agent mécanique, opérant une compression sur les petits vaisseaux de l'écorce, anémiant la substance qu'ils doivent nourrir. Mais les conséquences directes de l'anémie sont des phénomènes de déficit, alors que le plus souvent les malades en question présentent préalablement des convulsions, signe manifeste d'hyperexcitabilité corticale, dont l'anémie ne peut être rendue responsable. La théorie mécanique se trouve donc en défaut. Tout se conçoit au contraire si l'on envisage le liquide d'œdème comme doué d'une toxicité au moins égale, sinon supérieure à celle du sang ainsi que les

recherches de ces dernières années l'ont notoirement prouvé. Il agirait donc localement par imprégnation toxique, comme l'ont réalisé les injections intra-arachnoïdiennes, et comme le fait le sang quand il vient apporter une dose de matériaux nocifs suffisante pour entraver le fonctionnement de l'élément cellulaire. D'ailleurs un fait le démontre; le liquide d'œdème provenant des membres inférieurs infiltrés d'un brightique injecté dans l'arachnoïde du cobaye, a produit des altérations identiques à celles qui ont été précédemment décrites[1].

L'œdème histologique du cerveau constaté au cours de l'hépatoxémie agit sans doute de la même manière.

Une nouvelle objection pourrait rendre contestables les déductions naturelles entraînées par nos résultats expérimentaux : Voici deux malades, deux urémiques, présentant des accidents nerveux analogues; le sérum de l'un est toxique : injecté dans l'arachnoïde d'un cobaye, il produit des lésions cellulaires cérébrales; le sérum de l'autre est dénué de toxicité; injecté dans l'arachnoïde d'un autre cobaye, il ne produit aucune altération. Les symptômes nerveux observés ne reconnaîtraient donc plus la toxémie comme cause pathogénique commune? La contradiction n'est qu'apparente : les recherches de MM. Achard et Lœper sur le mécanisme régulateur de la composition du sang ont en effet démontré la tendance habituelle du sang à se débarrasser des principes anormaux qui l'envahissent en les déversant dans les tissus. Que les poisons soient en circulation libre dans le liquide sanguin, ou cantonnés dans les tissus, leur action ne peut que s'exercer d'une façon identique sur les éléments constitutifs des organes avec lesquels ils sont en contact immédiat.

En somme, qu'il s'agisse d'urémie, d'hépatoxémie, ou de tout autre syndrome analogue, qu'il y ait ou non œdème, les accidents nerveux qui les accompagnent, reconnaissent

1. Il est vraisemblable que les mêmes recherches faites à l'aide du liquide céphalo-rachidien d'urémique, dans les cas où il est toxique (Castaigne *Presse médicale*, 7 nov. 1900) donneraient des résultats analogues.

Fig. 4

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

toujours comme origine et comme cause directe *l'altération cellulaire produite par les toxiques formés par l'organisme lui-même.*

Dès lors, les lésions décrites par les auteurs au cours des auto-intoxications, soit chez l'homme, soit chez l'animal, recouvrent une valeur qu'on hésitait à leur accorder. Ce qui manquait pour leur attribuer un caractère démonstratif indiscutable, c'était le lien insaisissable unissant l'effet et la cause. Les expériences précédentes et les résultats positifs auxquels elles ont abouti comblent cette lacune : elles montrent l'action directe des poisons sur le corps cellulaire du neurone, se traduisant par des altérations responsables des troubles nerveux observés : paralysies permanentes, paralysies transitoires, tout s'explique. L'idée que l'on se faisait de la pathogénie des paralysies autotoxiques reçoit donc, en tous ses points, pleine et entière confirmation.

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

(Ces figures ont été dessinées à la chambre claire.)

Fig. 1. — Cellules de l'écorce d'un cobaye normal.

Fig. 2. — Une région de l'écorce d'un cobaye ayant reçu dans l'arachnoïde du sérum de diabétique.
Les cellules présentent de la chromatolyse au début, certaines d'entre elles sont chromophiles en certains de leurs points.
Le noyau présente de l'homogénéisation; son contour est parfois irrégulier.
Cellules névrogliques abondantes.

Fig. 3. — Écorce d'un cobaye ayant reçu dans l'arachnoïde du sérum d'addisonien.
Cellules en chromatolyse à des degrés divers :
Gonflement de la masse cellulaire; achromatose presque totale. Vacuoles. Altérations du noyau et du nucléole. Prolongements cellulaires irréguliers ; cylindre-axe imperceptible.

Fig. 4. — Neuronophagie.

II

RECHERCHES

SUR

LA VALEUR CLINIQUE DE QUELQUES SIGNES URINAIRES

CONSIDÉRÉS COMME RÉVÉLATEURS DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Glycosurie alimentaire provoquée. — Hypoazoturie.
Hyperammoniurie spontanée et expérimentale. — Indicanurie.
Urobilinurie.

PAR

Léon INGELRANS et **Maurice DEHON**

Chef de clinique médicale à la Faculté de Lille. Médecin-adjoint des hôpitaux ; Licencié ès sciences.

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL DE LA CHARITÉ, ET DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE DE LA FACULTÉ DE LILLE.)

La question de l'insuffisance hépatique a été journellement étudiée depuis ces dernières années. Elle a fait l'objet de trois importants rapports de MM. Charrin, Ducamp et Ver Eecke, au dernier Congrès français de médecine, peu de temps après l'apparition du travail de Gilbert et Carnot sur les fonctions hépatiques, qui était lui-même précédé du livre de Gouget sur l'insuffisance du foie.

Il semble donc que ce sujet de pathologie générale soit mis au point de la meilleure façon et qu'on ne puisse y revenir que par des redites. Mais il apparaît vite, à la lecture de ces récents mémoires, que bien des chapitres encore, et non des moindres, sont litigieux et que les méthodes d'investigation nouvelles demandent plus d'une recherche de contrôle pour s'établir solidement.

Aussi ne nous a-t-il pas paru inutile de tirer parti des moyens que nous avions à notre disposition pour faire des recherches au sujet de ces méthodes d'exploration fonctionnelle et de ces signes cliniques récemment décrits.

C'est à l'instigation de M. le professeur Surmont que nous avons entrepris ce travail et c'est lui qui nous a donné l'idée d'étudier une série de malades atteints d'affections du foie diverses, de comparer au degré des lésions hépatiques la fréquence et l'importance de certains signes urinaires considérés isolément d'abord, puis de rechercher la fréquence de leur groupement à l'état de syndrome complet.

Le nombre des malades étudiés est assez restreint : seize, dont dix appartenaient au service de M. le professeur Combemale. Mais, néanmoins, on pourra, sans doute, tirer quelques conclusions des résultats que nous allons consigner ici. Toutefois, ces documents n'auront, à notre sens, de signification réelle, qu'à la faveur de comparaisons établies avec ce qui a été constaté jusqu'ici dans le même ordre d'idées, et de vérifications faites sur un plus grand nombre de sujets, par des cliniciens disposant de plus de malades que nous n'en avons pu rencontrer.

On sait que le syndrome urinaire considéré comme révélateur de l'insuffisance hépatique comprend plusieurs éléments dont les suivants :

A. *La glycosurie alimentaire ;*

B. *L'hypoazoturie ou diminution du taux de l'urée et du rapport azoturique ;*

C. *L'hyperammoniurie spontanée et expérimentale ;*

D. *L'urobilinurie* (qui n'est qu'un indice de cholémie, d'après Gilbert) ;

E. *L'indicanurie.*

Ce sont ces signes qui, dans les conditions que voici, ont été recherchés chez nos malades, en même temps que chez trois sujets sains.

La totalité des urines de 24 heures a été recueillie dans des bocaux bouchés à l'émeri et renfermant une certaine

quantité de fluorure de sodium destiné à empêcher toute fermentation, chaque fois qu'une analyse devait être faite. Les urines étaient ainsi transportées au Laboratoire de Pathologie expérimentale de la Faculté et examinées le jour même de leur émission.

On n'a tenu compte que des cas où le diagnostic était net et quelques-uns, d'ailleurs, ont été vérifiés à l'autopsie. Il s'agit, pour une part, de malades chez lesquels l'insuffisance hépatique devait être la conséquence quasi forcée de leur affection, tout au moins étant donnée la conception qu'on se fait actuellement de l'insuffisance du foie. Il s'agit, pour une autre part, de sujets porteurs d'affections caractérisées du foie ou des voies biliaires, dans lesquelles l'insuffisance manque habituellement ou n'est que passagère.

C'est ainsi qu'on a considéré les cas suivants :

Premier groupe :

Cancer nodulaire du foie (autopsie);
Cirrhose hypertrophique graisseuse;
Cirrhoses atrophiques (autopsie) ;
Cirrhoses cardiaques (autopsie);
Foies cardiaques;
Foie amyloïde.

Deuxième groupe :

Congestion du foie chez un goutteux;
Maladie de Hanot;
Plusieurs cas d'ictère catarrhal;
Cirrhose alcoolique hypertrophique.

On trouvera à la fin de ce travail le diagnostic sommaire de la maladie de tous ces sujets avec leur syndrome urinaire respectif.

Il importe de faire remarquer, en débutant, que l'insuffisance hépatique, comme l'insuffisance rénale, a des degrés. Pas plus qu'il n'existe un signe pathognomonique de l'urémie, il ne peut en exister pour l'altération des fonctions du foie avec ses conséquences. Si encore, comme on l'a cru

longtemps, les diverses fonctions de cet organe étaient solidaires les unes des autres, on pourrait s'attendre à être à même de caractériser l'insuffisance de l'organe par le déficit de toutes ses fonctions, dont l'infériorité apparaîtrait par les diverses méthodes d'évaluation. Mais il n'en est rien; la dissociation des fonctions apparaît de plus en plus nettement en clinique, à tel point qu'on se représente très bien un foie incapable de produire la quantité ordinaire d'urée et très suffisant, au contraire, à emmagasiner le sucre. Aussi, n'avons-nous pas lieu d'être surpris qu'avec un foie très malade, tel signe existe et non tel autre. D'autre part, la quantité de parenchyme hépatique étant plus grande que ne l'exigent les besoins de la vie, il ne faut pas demander, pour établir le diagnostic d'insuffisance, qu'une fonction soit presque abolie. Il suffit qu'elle soit légèrement troublée pour que l'insuffisance soit révélée.

I. — GLYCOSURIE ALIMENTAIRE PROVOQUÉE

On s'est d'abord assuré que le sujet en expérience ne présentait pas de glycosurie habituelle et spontanée : on sait, en effet, que les hépatiques peuvent avoir de la glycosurie ou du diabète par anhépatie aussi bien que par hyperhépatie. Il est donc indispensable de s'assurer qu'ils n'en présentent point.

L'épreuve du sucre demande à être pratiquée avec le plus grand soin, si l'on veut que les résultats obtenus aient quelque valeur. On a fait plus d'un reproche à ceux auxquels elle a donné très fréquemment des résultats positifs. Nous ne parlons pas, bien entendu, des auteurs qui ont administré du saccharose et ont ainsi rencontré une cause d'erreur que la plupart des médecins et des physiologistes considèrent aujourd'hui comme fort importante; mais même en donnant la glycose, on risque de se tromper. Krause et Ludwig insistent sur ce que la glycose impure renfermant des dextrines, donne bien plus facilement la glycosurie alimentaire qu'un produit pur (*Wien. klin. Woch.*, 12 et 26 novembre 1891).

Or, le prix de la glycose pure est souvent un obstacle à son emploi (Linossier) et Escuyer dit même que, chez nous, la glycose pure se trouve difficilement (Thèse de Paris, 1899). Pour être certains de ce que nous observions, nous nous sommes astreints à ne faire usage que d'un corps chimiquement pur et nous avons toujours employé de la glycose anhydre cristallisée de la maison Poulenc, malgré son prix effectivement élevé. En revanche, nous nous sommes trouvés dans l'impossibilité d'essayer l'épreuve de la lévulosurie alimentaire, la lévulose pure étant trop coûteuse pour être administrée en quantité suffisante à une série de malades. Celle que Lépine a employée, d'ailleurs chez un ou deux sujets seulement, lui avait été fournie par un procédé spécial et cet auteur indique aussi que le prix en est élevé (*Sem. médic*. 1901. p. 105).

La glycose même a fourni aux expérimentateurs des résultats fort variables. En 1901, M. Lépine écrit que la glycosurie alimentaire n'est plus comme autrefois un indice d'insuffisance hépatique. Von Noorden (*Die Zuckerkrankheit*, 1895) déclare que les plus graves maladies du foie ne provoquent que rarement ce symptôme. Linossier, qui avait d'abord émis des doutes sur la valeur de la glycosurie alimentaire en sémiologie hépatique, disant qu'elle pouvait être plus facilement provoquée par un trouble fonctionnel superficiel que par des altérations profondes, constate, par la suite, qu'elle peut ne pas apparaître dans des cas de cirrhose grave avec graves lésions cellulaires. Il dit que la théorie exclusivement hépatique de la glycosurie alimentaire est inexacte et que, pour l'utilisation du sucre, il entre d'autres facteurs que la fonction glycogénique du foie. Cette glycosurie se montre ou manque, sans qu'on sache pourquoi, ajoute Linossier, et les conclusions de son mémoire sont purement négatives (*Arch. de médec. expérim.*, 1895, et *Arch. gén. de médec.*, mai 1899).

Rendu admet que l'épreuve est souvent négative au cours des cirrhoses (*Soc. méd. hôpit.*, 1897 et 1898). Charrin la tient pour infiniment moins fréquente que ne le supposent la plupart des médecins (*Congrès de Toulouse*, 1902);

il ne lui semble pas qu'elle soit aussi commune qu'on l'a prétendu.

Strauss (*Berl. kl. Woch.*, 2 et 9 mai 1898; — *Soc. de méd. de Berlin*, 6 mai 1901) et Sachs (*Zeitschrift f. kl. Med.*, 1899, XXXVIII, 1, 2, 3, p. 98) dans un de leurs mémoires, sur trente malades hépatiques n'ont jamais décelé la glycosurie alimentaire et partant la considèrent comme faisant toujours défaut.

Déjà Valmont (Thèse de Paris, 1879) montrait son inconstance dans les cirrhoses.

Bloch (*Zeitsch. f. kl. Med.*, 1893, XXII-4-5) arrive à des conclusions analogues.

Nous ne voulons pas multiplier ces citations; elles suffisent amplement à caractériser les objections qu'on peut faire à l'épreuve du sucre.

D'un autre côté, combien de fois cette investigation n'est-elle pas déclarée excellente et d'intérêt majeur pour le diagnostic de l'insuffisance hépatique! En 1895, au Congrès de Bordeaux, Hanot répond à Linossier qu'elle a conservé, pour lui, une importance capitale dans le diagnostic. En 1901, Chauffard dit que si certains observateurs arrivent à en faire table rase, c'est qu'ils la dissocient trop des autres symptômes. Aucun d'eux n'a une valeur absolue; mais l'épreuve de la glycosurie alimentaire conserve, dans la clinique hépatique, une réelle valeur. En 1902, Gilbert et Carnot écrivent que sa supériorité sur les autres procédés chimiques d'exploration du foie provient, justement, de sa très grande simplicité, et de ce que le rôle du foie est tellement prépondérant vis-à-vis du sucre que l'intervention de tous les autres phénomènes est, en fait, à peu près négligeable. Cette méthode, continuent-ils, donne une appréciation exacte et très sensible de ce qui se passe au niveau du foie. En effet, la moindre altération dynamique ou anatomique de cet organe pourrait avoir son retentissement sur le passage du sucre.

On ne peut plus complet désaccord. Aussi, quand MM. Achard et Castaigne, en 1898, mirent en lumière d'importantes causes d'erreur dans l'épreuve du sucre, on put

penser qu'en les évitant par les moyens qu'ils indiquent on aurait eu des résultats concordants. Les vices de l'absorption intestinale, ceux de l'élimination rénale, la combustion partielle du sucre au niveau des tissus, autant d'obstacles empêchant le clinicien de se rendre compte de la valeur de la recherche qu'il pratique. M. Achard propose de contrôler préalablement l'état de l'absorption intestinale et de la perméabilité rénale par le bleu de méthylène ingéré et injecté, puis de se rendre compte de l'action des tissus sur le sucre par l'injection sous-cutanée de glycose. Malheureusement, Linossier croit que ces investigations préliminaires n'élimineront pas un certain nombre de cas où les échecs de la glycosurie alimentaire resteront inexplicables. Ainsi, dans une cirrhose où l'absorption intestinale et l'élimination rénale étaient démontrées normales par le bleu, il a vu manquer totalement la glycosurie alimentaire. La preuve ne serait pas suffisante; mais Gilbert et Carnot, de leur côté, déclarent que les causes d'erreur sont médiocres et que l'action propre du foie est prépondérante.

L'absorption intestinale, disent-ils, se fait très rapidement et n'entrerait en ligne de compte dans la durée du phénomène que s'il y a sténose pylorique ou tendance aux vomissements. D'autre part, les éliminations du bleu et des sucres ne se correspondraient nullement. Les sucres sont très diurétiques et leur élimination est presque instantanée : il serait donc inutile de tenir compte du facteur rénal dans l'appréciation du signe de la glycosurie alimentaire. De plus, l'injection sous-cutanée de glycose se place en dehors des conditions de la nutrition normale et les injections hypodermiques ont une action nerveuse souvent intense, et parfois des effets d'une importance plus considérable que ceux qu'il s'agit d'évaluer (Brocard).

Cela étant, si on désire en face d'opinions opposées voir ce que peut donner cette épreuve, puisque les causes d'erreur sont actuellement considérées comme médiocres (Gilbert et Carnot, 1902), il suffit de la mettre en œuvre très strictement, dans les conditions démontrées les meilleures, en utilisant, nous l'avons dit, de la glycose chimiquement

pure et en se souvenant des importants détails que voici :

L'excrétion des sucres urinaires varie suivant le mode d'ingestion : sucre en morceaux, en poudre fine, en solution ; absorption à dose massive ou à doses fractionnées ; addition de produits étrangers, etc.

La concentration des solutions a une influence marquée. Pour une même dose de sucre ingéré, il y a une concentration limite en dessous de laquelle la glycosurie n'apparaît pas. Cette limite une fois atteinte, la glycosurie croît avec la concentration de la solution ingérée (Brocard, *Th. doct. ès sciences nat.* Paris, 17 déc. 1901).

Un repas léger retarde la glycosurie; un repas copieux l'augmente. Duclaux a montré que la valeur d'un aliment n'est pas chose absolue et qu'elle peut changer à l'égard d'un même organisme suivant la proportion des autres substances alimentaires qui l'accompagnent. Claude Bernard avait établi que le premier déjeuner retardait la glycosurie; il semble que la glycose soit incorporée par les ingesta et qu'elle ne puisse s'en dégager que graduellement, à mesure que s'avance la digestion (Brocard).

Un poids déterminé de glycose pris en une seule fois provoque la glycosurie, tandis que la même quantité prise à doses fractionnées peut ne rien donner dans les urines.

Tenant compte de tous ces points, nous donnions, le matin, à jeun, 150 grammes de glycose chimiquement pure dissoute dans 300 grammes d'eau distillée. Le malade prenait la dose entière en quinze minutes et n'absorbait plus rien pendant les trois heures suivantes. La glycose dissoute fournie au sujet, qui la prenait devant nous, n'était additionnée d'aucun produit étranger : l'essence de menthe, qu'on y ajoute parfois, pouvant avoir une action directe sur la muqueuse intestinale ou le système nerveux. Brocard dit que cela pourrait suffire à changer la nutrition en même temps que la nature et la valeur du potentiel biochimique des humeurs et des tissus (*loco citato*).

Les urines étaient ensuite recueillies, dans les conditions sus-indiquées, et le sucre recherché par la liqueur de Fehling, par le polarimètre et par le procédé de Böttger : réduc-

tion du sous-nitrate de bismuth en présence de la soude.

Aucun des trois sujets normaux n'a eu de glycosurie. Sur nos seize malades, deux seulement en ont présenté. La malade n° 6 (35 ans ; cirrhose cardiaque vérifiée à l'autopsie) n'a pu prendre que 50 grammes de glycose, et on en a décelé des traces dans son urine. Le n° 3, atteint d'une cirrhose hypertrophique graisseuse, avait 0gr,80 de glycose par litre, — soit 0gr,70 pour les 880 grammes d'urine émis en vingt-quatre heures.

C'est là tout : le malade n° 7, qui présentait une cirrhose atrophique tellement avancée que son foie était réduit au poids de 330 grammes, n'a pu prendre que 100 grammes de glycose, par suite d'intolérance gastrique. La dose pourra être jugée insuffisante; mais comme il s'agissait d'un enfant de 14 ans, ne pesant que 36 kilogrammes, on pourra cependant être surpris qu'avec un organe hépatique aussi atrophié, il n'y ait eu aucune trace de glycosurie. Le petit malade n'a eu ni diarrhée, ni vomissenents à la suite de l'ingestion de ce sucre. Il ne venait pas non plus de subir une ponction récente.

Le n° 2 n'a jamais pu absorber la glycose qu'il prenait : l'intolérance gastrique s'est montrée invincible.

Les douze sujets restants n'ont pas eu de glycosurie alimentaire. Parmi eux, le n° 9 avait une cirrhose cardiaque très avancée; le n° 4 était atteint d'un cancer nodulaire du foie, ayant envahi absolument tout l'organe.

L'épreuve a donc presque constamment été négative, et cela dans des conditions d'expérience suffisamment bonnes. Qu'en conclure? ou bien que le signe s'est montré sans valeur dans la série par nous étudiée, ou bien que nos malades n'avaient point d'insuffisance de la fonction glycogénique. Assurément, plus d'un d'entre eux n'en devait point présenter. Ce sont les n°s 11, 12, 13, 14, 15 et 17 chez qui il s'agissait d'ictère catarrhal, de maladie de Hanot, etc., bref d'affections où l'insuffisance du foie n'est que transitoire, si même elle apparaît. Il reste neuf observations avec lésions avancées du foie où la glycosurie n'est appréciable que deux fois. C'est peu; mais n'oublions pas que l'insuffisance du

foie ne se manifeste pas pour toutes ses fonctions, nous l'avons indiqué. Brault, à deux reprises (*Presse médic.*, mai 1901 et *Arch. de médec. expérim.*, juillet 1902), a insisté sur les réserves glycogéniques du foie dans les cirrhoses. Un foie pourrait être induré et cirrhotique et rester fonctionnellement suffisant, puisqu'un très grand nombre de cellules hépatiques, dans les cirrhoses en évolution, conservent leurs réserves glycogéniques intactes et les renouvellent. On peut donc comprendre que des foies même très diminués par la sclérose et le cancer, comme ceux que nous avons rencontrés à l'autopsie, ne soient point insuffisants pour la glycogénie.

Si nos expériences étaient assez nombreuses pour en tirer une déduction générale, nous serions tentés d'écrire avec Von Noorden que les plus grandes maladies du foie ne provoquent que rarement la glycosurie alimentaire. Mais ne vaut-il pas mieux dire, avec Chauffard, que tous les éléments du syndrome de l'insuffisance hépatique ne sont pas constamment présents; qu'à côté des formes complètes, il en est de dissociées? Les résultats fournis par l'étude des autres éléments prennent ici naturellement leur place pour éclaircir ce point.

II. — HYPOAZOTURIE

On constate, dans la grande majorité des cas d'insuffisance hépatique, une diminution notable d'urée. On ne peut cependant se borner à cette constatation, car une diminution d'urée, même très considérable, n'indique pas forcément que le foie ait faibli, quand même elle s'accompagnerait d'une augmentation relative et même absolue de l'ammoniaque, d'une augmentation relative de l'acide urique et des substances azotées extractives normales. Ver Eecke écrit que l'hypoazoturie, comme signe de l'insuffisance uropoiétique du foie, ne sera pas tant constituée par une baisse du chiffre absolu de l'urée que par une diminution du rapport de l'urée à l'azote total. Le coefficient azoturique veut donc absolument être établi pour qu'on puisse tirer quelque con-

clusion valable des chiffres obtenus. D'un autre côté, on ne peut oublier que l'alimentation intervient dans cette question pour influencer les résultats qui, pourtant, restent comparables chez des malades soumis à un régime analogue : l'erreur concernant le coefficient azoturique à cet égard est moins notable que celle qui peut entacher le chiffre de l'urée. En outre, le pouvoir uréogénique n'est apprécié qu'avec l'intermédiaire du rein et si, comme le dit Chauffard, les constatations gardent en clinique toute leur valeur, il ne faut pas oublier la cause d'erreur qu'elles comportent.

Le dosage de l'urée se fait habituellement en clinique par le procédé gazométrique d'Yvon, mais on n'ignore pas que son exactitude n'est pas parfaite. Les écarts qu'il fournit par rapport aux méthodes chimiques actuellement employées et beaucoup plus précises peuvent atteindre plusieurs grammes sur les quantités d'urée quotidiennement émises. L'erreur en plus ou en moins acquiert une importance encore plus considérable, lorsqu'il s'agit d'apprécier, à l'aide du poids d'urée trouvé par cette méthode imparfaite, le coefficient azoturique. En conséquence, nous avons choisi, pour doser l'urée. le procédé de Folin, à la fois exact et d'un emploi relativement pratique (*Zeitschrift für physiol. Chemie*, t. 32, p. 504; 1901). Voici quel en est le principe : l'urée, mise en présence de chlorure de magnésium cristallisé ($MgCl^2 + 6\ H^2O$) lequel fond dans son eau de cristallisation vers 115°, se dédouble en ammoniaque et acide carbonique. Il faut avoir soin d'ajouter au liquide un peu d'acide chlorhydrique pour éviter le dédoublement du chlorure de magnésium et l'évaporation de l'ammoniaque formée, et faire en sorte que les vapeurs acides qui distillent soient recondensées dans le récipient où l'on fait l'hydrolyse. Quand la réaction est achevée, on distille l'ammoniaque formée, après avoir sursaturé par de la soude. On obtient ainsi l'azote fourni par l'urée augmenté de celui qui est fourni par la décomposition des corps ammoniacaux de l'urine. Il faut donc déterminer d'autre part la quantité d'ammoniaque renfermée dans l'urine pour déduire l'azote

qu'elle contient du chiffre de l'azote trouvé dans l'expérience. La différence est le chiffre correspondant à l'azote de l'urée.

Pour évaluer cette quantité d'ammoniaque, Folin décrit également un procédé basé aussi sur l'hydrolyse du chlorure de magnésium. Nous lui avons cependant préféré la méthode de Schlœsing, ainsi qu'on le verra plus loin.

La combinaison de la méthode de Folin et de celle de Schlœsing pour le dosage de l'urée (nous nous en sommes assurés plusieurs fois sur des mélanges de solutions titrées d'urée et de chlorure d'ammonium pur) donne des résultats très précis. C'est d'ailleurs la conclusion à laquelle est arrivé Sallerin dans un récent travail paru au cours de nos recherches (Sur le dosage de l'urée et la détermination du coefficient azoturique. Thèse de doctorat de l'Université de Lille, 8 juillet 1902).

Le sujet n° 2, atteint de cirrhose atrophique n'éliminait que 3gr,40 d'urée en vingt-quatre heures. Dans une autre cirrhose atrophique très avancée, l'urée n'est que de 7gr,37 ; dans une cirrhose graisseuse hypertrophique, 10gr,24 ; dans une cirrhose cardiaque, 14gr,10 ; dans une autre, 15gr,13 ; dans un ictère catarrhal 18gr,52 ; dans le cancer du foie 18gr,62 ; dans une cirrhose cardiaque, 19gr,80 ; dans une autre, 20gr,35 ; dans une maladie de Hanot, 20gr,72. Bref, presque toujours hypoazoturie.

Afin d'établir le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total, nous avons dû déterminer le chiffre de ce dernier. Nous l'avons obtenu en nous servant, dans tous les cas, de la méthode bien connue de Kjeldahl. L'attaque de la matière azotée était toujours poussée bien au delà de la décoloration de la masse en expérience et, sur l'un des deux échantillons de la même urine examinés simultanément, l'action de l'acide sulfurique prolongée sensiblement plus longtemps que sur l'autre, de façon à nous assurer que la réaction s'était complètement effectuée. En outre, ici comme pour l'urée, nous avons toujours pris la moyenne des deux résultats obtenus avec la même urine.

Le rapport azoturique est normalement de 85 à 96 p. 100

d'après Töpfer, de 82 à 88 p. 100 d'après Schultze et Gumlich. Les auteurs ont rencontré dans des cirrhoses 73 à 79 p. 100, dans l'empoisonnement phosphoré 44 p. 100; bref une notable diminution. Voici nos chiffres :

PREMIER GROUPE (*malades à insuffisance hépatique très probable cliniquement*)

Sujet n°	1. Cirrhose cardiaque	46	p. 100.
—	2. Cirrhose atrophique	48	—
—	3. Cirrhose graisseuse	47	—
—	4. Cancer du foie	65	—
—	5. Cirrhose cardiaque	70	—
—	6. Cirrhose cardiaque	74	—
—	7. Cirrhose atrophique	84	—
—	8. Foie amyloïde	89	—
—	9. Cirrhose cardiaque	96	—

DEUXIÈME GROUPE (*malades à insuffisance hépatique cliniquement improbable ou passagère*)

Sujet n°	13. Maladie de Hanot	62	p. 100.
—	14. Ictère catarrhal	71	—
—	15. Ictère catarrhal	72	—
—	12. Cirrhose alcoolique hypertrophique	77	—
—	16. Ictère catarrhal	77	—
—	17. Ictère catarrhal	95	—

Ainsi, tandis que le rapport azoturique est en moyenne de 69 dans le premier groupe, il est de 76 dans le second.

L'ensemble de ces résultats est frappant et dénote, dans la très grande majorité des cas, l'abaissement très considérable du coefficient azoturique.

Les chiffres ci-dessus nous semblent d'autant plus importants que, jusqu'ici, le rapport azoturique dans les cirrhoses n'a jamais été trouvé inférieur à 70 p. 100. Il faut dire que les auteurs n'ont sans doute pas toujours employé, pour le dosage de l'urée, un procédé aussi exact que celui de Folin, ce qui, on l'a déjà indiqué, peut singulièrement fausser les résultats.

Sallerin a effectivement montré que la plupart des dosages

d'urée qui ont été effectués d'après des méthodes gazométriques ne sont pas d'une précision suffisante. La méthode à l'hypobromite donne des résultats qui s'écartent beaucoup et d'une façon très irrégulière de ceux donnés par le procédé Folin. L'écart peut être de 3 grammes en plus ou en moins pour 30 grammes d'urée par litre, et le rapport azoturique peut se chiffrer entre 72 et 93, alors qu'il est en réalité de 85. On voit que les méthodes gazométriques ne se prêtent pas à l'étude de la répartition de l'azote entre l'urée et d'autres matériaux.

Maintenant l'abaissement du coefficient azoturique avec ammoniurie correspondante, dans la cirrhose hépatique, est-il vraiment un signe d'insuffisance hépatique? Les lignes suivantes de Ver Eecke (Congrès de Toulouse, 1902) méritent d'être ici reproduites presque textuellement :

« Dans la cirrhose du foie, la quantité absolue d'urée est généralement subnormale et d'autant moindre que la maladie est plus avancée. Cette diminution dépend principalement de l'alimentation insuffisante, de l'inanition, de l'absorption défectueuse des ingesta, de la cachexie, de l'inactivité des malades, des consignations de matériaux azotés dans l'ascite et les liquides des œdèmes. Mais, tout cela même mis à part, l'hypoazoturie est souvent plus apparente que réelle, car l'urée et d'autres matériaux de désassimilation azotée peuvent s'accumuler dans le sang, par trouble des fonctions du rein, dans l'ascite et les œdèmes, dans les tissus. On peut relever considérablement le chiffre de l'urée par une meilleure alimentation, par la diurèse, en facilitant l'absorption des ingesta. La diminution de l'urée dans la cirrhose, tout en correspondant effectivement au degré de sclérose du foie, n'est pas en rapport nécessaire ni direct avec les seules lésions hépatiques. Elle dépend plutôt de la nutrition générale : le foie peut encore fabriquer une quantité ultra-normale d'urée quand on lui en fournit les matériaux. Quelle que soit la phtisie du parenchyme hépatique, les éléments cellulaires épargnés par la sclérose peuvent encore exercer une suppléance parfaite. La diminution de l'urée a lieu au profit de l'ammoniurie. Le coefficient azo-

turique n'est pas modifié par l'ingestion de citrate ou carbonate d'ammoniaque. Loin de s'abaisser, il se relève quand on donne une meilleure alimentation. Le pouvoir uropoiétique est en partie latent, entravé par un processus antagoniste qui fixe l'ammoniaque et la soustrait à la métamorphose en urée. Il faut incriminer ici le développement exagéré d'acides; et l'abaissement du rapport azoturique avec ammoniurie correspondante, dans la cirrhose, dénonce plutôt une intoxication acide qu'une insuffisance uropoiétique du foie dont l'énergie ne s'affaiblit que tardivement. Ce pouvoir ne devient insuffisant que dans la déchéance organique profonde de l'organe. Celui-ci ne peut être le seul lieu producteur de l'urée : l'uropoièse est dévolue, en partie, à tous les organes et tissus, mais se localise spécialement dans le foie. La quantité d'urée dépend de la nutrition générale. Le pouvoir uropoiétique du foie est très étendu et peut se conserver intégral dans des restes de l'organe épargnés par les processus morbides. Il ne pourrait s'affaiblir qu'avec la réduction extrême du parenchyme. L'hypoazoturie anhépatique traduit plutôt une intoxication acide de l'organisme qu'un affaiblissement du pouvoir uropoiétique : cette intoxication est en grande partie indépendante du foie. L'hypoazoturie caractérisée par une ammoniurie proportionnelle à l'inflexion du coefficient azoturique ne peut dénoncer une insuffisance du foie que pour autant qu'elle augmente par l'administration d'ammoniacaux. »

Ainsi, les constatations relatées dans le présent paragraphe ne permettraient pas d'affirmer l'insuffisance du foie basée sur l'hypoazoturie, bien qu'elles n'en gardent pas moins leur grand intérêt clinique, comme donnant de précieux renseignements sur l'état général des malades étudiés. Certes, il ne faut pas perdre de vue que l'état du foie, en ce qui a trait à la production d'urée, est loin d'être décelable d'une façon absolue par l'analyse urologique. Il ne faudrait pas pourtant aller trop loin dans cette direction et mettre trop dans l'ombre l'action du foie et les conclusions de Ver Eecke auraient encore besoin d'être étayées à plus d'un endroit.

Ainsi, nous avons trouvé, dans des cirrhoses, 46 et 47 p. 100 comme rapport azoturique.

Est-il bien certain que cela ne dépende que d'une intoxication acide et de l'inanition? La destruction même du parenchyme, son indéniable diminution, doivent-elles être tenues comme facteurs insignifiants ? Nous ne le croyons point. Il y a une part de vérité des deux côtés et c'est pour cela que, tout en faisant une large place aux idées de Ver Eecke, nous concluons à la valeur sérieuse des signes étudiés dans ce paragraphe en ce qui a trait à l'insuffisance du foie.

III. — AMMONIURIE NORMALE ET EXPÉRIMENTALE

D'après Schmiedeberg et Schrœder, l'urée provient de la transformation des sels ammoniacaux. Comme, dans l'insuffisance hépatique, l'urée diminue à cause de cette insuffisance même, l'ammoniaque augmente proportionnellement (Hallerworden, Stadelmann). Le chiffre de l'ammoniaque normale étant de 0gr,70 par 24 heures, d'après Neubauer, le double ou le triple pourraient être observés dans les cirrhoses (Rieke, Fränkel).

Nous avons dosé l'ammoniaque normale, chez nos malades, par le procédé de Schlœsing: dans un vase clos, on déplace l'ammoniaque de l'urine par la chaux, à froid, et on fait absorber les vapeurs ammoniacales par une solution titrée d'acide sulfurique.

Pour cela, dans le fond d'un dessiccateur de Scheibler, nous versions 25 centimètres cubes d'urine ; nous suspendions dans ce dessiccateur, au moyen d'un triangle de verre, une petite capsule plate, dans laquelle étaient placés 25 centimètres cubes d'une solution titrée décinormale d'acide sulfurique. Au moment de clore le vase, on ajoutait à l'urine 10 centimètres cubes d'un lait de chaux à 10 p. 100. Le bord du dessiccateur ayant été, au préalable, enduit d'une couche assez épaisse de paraffine, il suffisait pour clore hermétiquement le récipient d'y adapter son couvercle chauffé au bain-marie. Au bout de quatre jours, on dosait l'acide de la

capsule resté libre, à l'aide d'une solution de soude décinormale pour en déduire la quantité d'ammoniaque existante dans l'urine en expérience.

Pour procéder au dosage de l'ammoniaque par cette méthode, il est capital que l'urine n'ait subi aucune fermentation. Pour éviter cette cause d'erreur, chaque flacon servant à la récolte de l'urine doit contenir une certaine quantité de fluorure de sodium ou bien encore de cyanure de mercure.

Les chiffres obtenus sont indiqués dans les observations jointes à ce mémoire ; ils confirment ce qui a été observé, tout au moins dans quelques cas : nous n'avons pas rencontré le triple du chiffre moyen normal, mais parfois le double de ce chiffre a été dépassé. Ainsi le malade 12, atteint de cirrhose alcoolique hypertrophique a $1^{gr},83$ d'ammoniaque totale. On note $1^{gr},452$ dans une maladie de Hanot, $1^{gr},60$ dans un foie amyloïde, $1^{gr},20$ dans un cas d'ictère catarrhal, $1^{gr},065$ dans un foie cardiaque, 1 gramme chez un goutteux à gros foie avec obésité et gravelle.

En revanche et contradictoirement, le n° 9 (cirrhose cardiaque) n'a que $0^{gr},228$; le n° 4 (cancer du foie) n'a que 0^{gr}, 52, le n° 7 n'a que le chiffre très faible de $0^{gr},047$, mais c'est un sujet qui ne mangeait presque plus. L'hyperammoniurie normale est donc inconstante et ce n'est pas une constatation nouvelle ; elle existe toutefois chez certains malades comme on vient de l'indiquer.

Ce qui importe davantage, c'est le rapport de l'ammoniaque à l'azote total : ce rapport qui doit être de 2 à 5 p. 100 monte, disent les auteurs, à 8, 14 et 18 p. 100 (Von Noorden), 32 et même 70 p. 100 dans l'atrophie jaune aiguë. Quels sont nos résultats ? Ici, ils confirment toutes les conclusions courantes. Voici les chiffres obtenus :

Malade n°	2. Cirrhose atrophique	16,6	p. 100.
—	8. Foie amyloïde	12,4	—
—	12. Cirrhose alcoolique hypertrophique	12,1	—
—	7. Cirrhose atrophique	11,5	—
—	13. Maladie de Hanot	10,6	—
—	15. Ictère catarrhal	9	—

Malade n° 5.	Foie cardiaque.	8,1 p. 100.
— 3.	Cirrhose hypertrophique graisseuse.	7,9 —
— 6.	Cirrhose cardiaque	7,2 —

On voit que la moyenne est ordinairement dépassée; cependant, dans le cancer nous notons seulement 5,7 p. 100, dans un foie cardiaque 3,3 p. 100, dans un autre 4 p. 100. Malgré ces exceptions, le rapport de l'ammoniaque à l'azote total est augmenté dans les cas par nous observés d'insuffisance hépatique passagère ou définitive.

Gilbert et Carnot ont fréquemment constaté les bons résultats donnés par ce qu'ils proposent d'appeler l'épreuve de l'ammoniurie expérimentale. Lorsque, disent-ils, on fait ingérer 4 à 6 grammes d'acétate d'ammoniaque à des malades atteints d'insuffisance hépatique, une grande partie de cette ammoniaque passe dans l'urine, alors que, chez les individus sains, elle se transforme en urée ; on doit d'ailleurs avoir soin de doser, les jours précédents, l'ammoniaque urinaire.

Chez nos sujets, comme l'ammoniaque avait été dosée, ainsi qu'on vient de le montrer, nous avons pratiqué cette épreuve. Les chiffres relevés chez nos seize malades sont variables : sept fois l'augmentation de l'ammoniaque est relevée, quatre fois les chiffres sont égaux avec ou sans ingestion d'ammoniaque, cinq fois il y a moins d'ammoniaque après ingestion qu'à l'état ordinaire.

Le malade n° 7 (cirrhose atrophique) a vu son élimination d'ammoniaque sextuplée : 0gr,38 au lieu de 0gr,047; le n° 9 l'a vue quadruplée : 0gr,84 au lieu de 0gr,228. Chez le malade n° 12 elle est doublée : 3gr,66 au lieu de 1gr,83, ainsi que chez le n° 17 : 1gr,26 au lieu de 0gr,57 et chez le n° 3 : 1gr,121 au lieu de 0gr,63.

En revanche, dans un ictère catarrhal (n° 14), l'ammoniurie diminue de moitié : 0gr,367 au lieu de 0gr,635. C'est la seule diminution importante de la série. Notons que dans un cancer très avancé, le chiffre est resté à peu près invariable ; également dans une cirrhose de Hanot, mais celle-ci n'entraîne pas l'insuffisance de l'organe, de même, d'ailleurs, que l'ictère catarrhal.

Ducamp, dans son rapport au Congrès de Toulouse, rapporte cinq observations personnelles d'ammoniurie expérimentale. Quatre fois le résultat a été négatif : il s'agissait d'une cirrhose atrophique, d'un ictère, d'une tuberculose pulmonaire avec intoxication médicamenteuse et d'un néoplasme probable du foie. L'observation qui a donné un résultat positif concerne un foie cardiaque. Ce seul cas permet à l'auteur de croire à la valeur de l'épreuve de l'ammoniurie expérimentale. C'est aussi notre conclusion, puisque, dans près de la moitié des expériences faites, nous avons relevé des résultats positifs. Il serait important d'être fixé sur ce qu'on peut attendre de cette épreuve. En effet, il y a une dizaine d'années, Marfori (*Archiv f. experimt. Pathologie*, 1893, XXXIII, p. 71) a établi que l'organisme animal peut transformer en urée des quantités considérables d'ammoniaque et la synthèse de l'urée aux dépens de l'ammoniaque et de l'acide carbonique a été localisée très nettement dans le foie. Dès lors, comme le dit Ver Eecke, puisque l'organisme possède un pouvoir uropoiétique virtuellement si supérieur aux besoins ordinaires, on peut en inférer que l'énergie de cette fonction peut baisser considérablement avant que cette insuffisance relative se traduise par une modification du rapport de l'urée à l'ammoniaque. On conçoit donc une hypoazoturie latente liée à une insuffisance uropoiétique relative et qu'on pourrait dépister en recherchant la tolérance de l'organisme pour le carbonate d'ammoniaque ou les sels ammoniacaux à radical acide organique végétal. On aperçoit donc clairement l'intérêt que peut avoir l'épreuve de l'ammoniaque chez certains sujets, surtout si l'élimination exagérée de l'ammoniaque correspond à un coefficient azoturique sensiblement inférieur à la normale.

IV. — INDICANURIE

Gilbert et Weill ont signalé l'indicanurie notable comme symptôme d'insuffisance hépatique. Pour Gouget, c'est un signe absolument secondaire. On doit même remarquer, dit-il, que le foie étant un organe où se produit la sulfoconjonction,

son insuffisance devrait plutôt entraîner la diminution des acides sulfoconjoints et, en effet, Eiger les a trouvés diminués au cours de diverses affections hépatiques (cirrhose, cancer). Albertoni est arrivé à une conclusion analogue. Hopadze a confirmé les idées de Gilbert et Weill. Charrin pense qu'il n'est pas prudent de se baser sur l'indicanurie pour déclarer que la glande biliaire est en souffrance.

Dans un cas de cirrhose atrophique, nous avons, par l'emploi de la réaction de Jaffé, constaté une notable quantité d'indican. Il existait aussi dans deux cas d'ictère catarrhal, et c'est tout. Rien que des traces dans un cancer du foie, dans une cirrhose atrophique très avancée. Pas d'indican dans une cirrhose cardiaque, dans un foie amyloïde, enfin chez tous les autres sujets.

V. — UROBILINURIE

L'urobilinurie, pour Gilbert et Herscher, serait un indice de cholémie. Pour Hayem, l'urobiline est le pigment du foie malade.

L'urobiline a d'abord été recherchée à l'aide d'un petit spectroscope à vision directe. On prélevait un échantillon fraîchement émis, n'ayant pas subi l'action de la lumière et on l'acidifiait légèrement, s'il le fallait. En cas de cholurie on versait de l'eau à la surface de cette urine, et c'est au point de contact des liquides qu'on recherchait cette urobiline. Le chromogène a également été transformé en urobiline par l'eau iodo-iodurée, s'il existait, et mis ainsi en évidence.

Concomitamment, l'urobilinurie a été recherchée chaque fois par le procédé de Riva et par le procédé qu'ont décrit Gilbert et Herscher dans la *Presse médicale* du 3 septembre 1902 (tout au moins pour les quelques analyses faites à partir de cette date). On ajoute à 50 centimètres cubes quatre gouttes d'acide chlorhydrique et 5 centimètres cubes de chloroforme. On agite; on décante le chloroforme, on le recueille après filtration dans un tube sec. On l'additionne alors d'une quantité égale d'un réactif composé de : acétate

de zinc, 10 centigrammes; alcool à 95°, 100 grammes. Il se produit une fluorescence caractéristique.

Sur 16 sujets, dix fois nous trouvons l'urobilinurie. Elle existe dans un cas de foie amyloide sans cholurie où la cholémie est mise en évidence par la réaction de Gmelin du sérum sanguin; dans une cirrhose atrophique avancée avec sels biliaires dans l'urine; dans une autre cirrhose atrophique avec cholurie, dans une cirrhose alcoolique hypertrophique avec sels biliaires dans l'urine; dans deux cirrhoses cardiaques avec sels biliaires dans l'urine, dans une cirrhose hypertrophique avec cholurie, dans trois cas d'ictère catarrhal. L'urobilinurie fait défaut dans deux cirrhoses cardiaques, dans un cancer du foie, dans une cirrhose de Hanot, dans un ictère catarrhal, chez un goutteux à gros foie.

Parmi ces faits, il est à noter que dans deux cas d'ictère intense il y avait cholurie sans urobilinurie, ce qui est assez rare, au dire de Gilbert, quoiqu'il en donne une explication que nous n'avons pas à signaler ici.

VI. — DISSOCIATION DES SIGNES D'INSUFFISANCE DU FOIE CHEZ UN MÊME MALADE

Nous devons répéter ici que la dissociation des fonctions du foie est de plus en plus démontrée par la clinique. En conséquence, on ne peut évidemment s'attendre à rencontrer chez un même malade toutes ces fonctions en déficit simultané.

Notre premier groupe de malades comprend neuf sujets chez lesquels le diagnostic doit faire conclure à une altération non douteuse des fonctions hépatiques. C'étaient, en effet, un cancer, une dégénérescence amyloïde, une cirrhose hypertrophique graisseuse, deux cirrhoses atrophiques et quatre cirrhoses cardiaques.

Or, chez tous, le syndrome urologique de l'insuffisance s'est manifesté à quelque degré. Le n° 3 (cirrhose graisseuse) l'avait au grand complet, à l'exception seulement de l'indicanurie, le moins important de tous les signes. Dans le

cancer, si la glycosurie et l'ammoniurie expérimentale ont manqué, on relève par contre l'hypoazoturie, l'inflexion du rapport azoturique et l'indicanurie.

Dans le foie amyloïde, urobilinurie et accroissement marqué du rapport de l'ammoniaque à l'azote total avec hyperammoniurie spontanée. Dans une cirrhose atrophique, hypoazoturie, ammoniurie expérimentale positive et accroissement du rapport de l'ammoniaque à l'azote total ; dans une autre, indicanurie, urobilinurie, hypoazoturie, inflexion du rapport azoturique et $\frac{Az\,H^3}{Az}$ très élevé.

En ce qui concerne la première cirrhose cardiaque, hypoazoturie et ammoniurie ; pour la seconde, hyperammoniurie spontanée, inflexion du rapport azoturique, rapport de l'ammoniaque à l'azote accru ; pour la troisième, hypoazoturie et abaissement du coefficient azoturique ; pour la dernière, glycosurie alimentaire et urobilinurie.

Bref, très rarement les signes sont réunis, mais toujours quelques-uns se manifestent.

Chez les malades où l'insuffisance hépatique n'est pas probable, c'est-à-dire dans la seconde série, des signes urinaires peuvent apparaître : ils sont moins nets, moins groupés que chez les autres sujets et décèlent assurément une insuffisance transitoire et légère. C'est ce qui apparaît dans la maladie de Hanot et l'ictère catarrhal. Assurément donc, il est des cas où la valeur des signes urologiques laisse prise à la critique, mais la clinique n'est pas la physiologie, et c'est un point capital à retenir en matière d'expériences de ce genre. Les lésions créées par la maladie sont d'ordre plus délicat que celles qu'on produit expérimentalement, d'où les importantes différences fournies par les résultats.

CONCLUSIONS

De nos expériences nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° La glycosurie alimentaire provoquée, dans les mala-

dies du foie, est un signe qui fait fréquemment défaut, même quand le parenchyme hépatique est fortement altéré. Comme le foie peut être insuffisant pour une quelconque de ses fonctions sans l'être pour les autres, l'absence de la glycosurie alimentaire prouve simplement que la fonction glycogénique est conservée. Or, elle l'est fréquemment alors que les autres sont abolies et on n'en peut rien inférer en ce qui concerne l'état physiologique de l'organe. En effet, celui-ci peut, par exemple, être induré et cirrhotique et conserver un grand nombre de cellules qui renouvellent leurs réserves glycogéniques.

2° Le dosage de l'urée fait à l'aide de méthodes plus précises que les procédés gazométriques ordinairement employés montre que l'hypoazoturie est presque constante lorsque le foie est anatomiquement très lésé. Ce dosage précis montre surtout un abaissement considérable du coefficient azoturique.

3° Il est possible que l'hypoazoturie et l'inflexion du rapport azoturique ne soient pas suffisantes pour affirmer l'insuffisance hépatique, mais nous pensons que ces deux signes ont néanmoins une valeur capitale pour renseigner le clinicien sur l'état du foie, car celui-ci semble jouer le plus grand rôle dans leur production.

4° L'hyperammoniurie spontanée peut exister chez les hépatiques. Le rapport du chiffre de l'ammoniaque urinaire à celui de l'azote total est augmenté dans l'insuffisance du foie.

5° L'épreuve de l'ammoniurie expérimentale donne des résultats positifs dans la moitié des cas.

6° L'indicanurie est un signe d'importance secondaire. Quant à l'urobilinurie, nous n'en parlerons pas, car elle semble être un symptôme de cholémie et non d'insuffisance hépatique (Gilbert et Herscher).

7° Les signes révélateurs de l'insuffisance hépatique ne se trouvent pas réunis chez le même malade habituellement, Mais toujours, dans l'insuffisance, quelques-uns au moins se manifestent. S'ils ne sont pas d'ordinaire réunis, cela paraît pouvoir tenir à la dissociation des fonctions hépa-

tiques, dont l'une peut faiblir, alors que les autres se maintiennent en bon état.

OBSERVATIONS ET UROLOGIE DES SUJETS ÉTUDIÉS

1° H..., sexe féminin. 60 ans. Poids : 50 kilogs. — *Insuffisance mitrale. Cirrhose cardiaque.*

8 juillet 1902. Urine : 3 litres.
Albumine : 0,25 par litre : Azote total : 0gr,75.
Pas de sucre, ni de pigments biliaires, ni d'indican.
Pas de glycosurie alimentaire. Urobilinurie.
Réactions de Hay et de Pettenkofer faibles.
AzH^3/Az total : 4.
Ammoniaque par litre : 0,15; totale : 0,45.

9 juillet. Urine : 2 450 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,15; totale : 0,318.

10 juillet. Urine : 600 centimètres cubes.
Urée par litre : 25,22; totale : 15,13.
Azote total par litre : 18,44; par jour : 11,06
Coefficient azoturique : 0,46.

Ni glycosurie alimentaire, ni hyperammoniurie, ni ammoniurie expérimentale. Hypoazoturie, abaissement du coefficient azoturique.

2° Dur..., sexe masculin, 36 ans. — *Cirrhose atrophique typique.*

Autopsie. (Mort huit jours après les expériences). Foie de 300 grammes.

19 août 1902. Urine : 285 centimètres cubes.
Ni sucre ni albumine.
Indicanurie notable.
Urobilinurie.
Pigments et sels biliaires décelés par les quatre réactions.
La glycosurie alimentaire n'a pu être recherchée.
Urée par litre : 11,94; totale : 3,40.
Azote total par litre : 11,38; par jour : 3,243.
AzH^3/Az total : 16,6.
Rapport azoturique : 0,46.
Ammoniaque par litre : 1,90; totale : 0,541.

20 août. Urine : 330 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 1,88; totale : 0,62.

Ici indicanurie, urobilinurie, hypoazoturie. inflexion du rapport azoturique, AzH^3/Az total très élevé. Pas d'ammoniurie expérimentale.

3° B..., sexe masculin. — *Cirrhose hypertrophique graisseuse.*

18 août 1902. Urine : 930 centimètres cubes.

Ni albumine, ni sucre, ni indican.
Réaction de Salkowski négative.
Réactions de Gmelin, Hay et Pettenkofer positives.
Urobilinurie.
AzH^3/Az total : 7,9.
Ammoniaque par litre : 0,68; totale : 0,63.

19 août. Urine : 1 515 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,74; totale : 0,121.

20 août. Urine : 880 centimètres cubes.
Glycosurie alimentaire par litre : 0,80; totale : 0,70.
Urée par litre : 11,64; totale : 10,24.
Azote total par litre : 9,24; par jour : 8,13.
Rapport azoturique : 0,47.

Ainsi, urobilinurie, glycosurie alimentaire, hypoazoturie, inflexion du rapport azoturique, ammoniurie expérimentale, AzH^3/Az total augmenté, c'est-à-dire tous les signes réunis, sauf l'indicanurie.

4° J..., sexe masculin, 60 ans. 52 kilogs. — *Cancer nodulaire du foie consécutif à un cancer du pylore*. Autopsie : foie entièrement cancéreux, de volume énorme. (Mort quelques jours après les expériences.)

23 mai 1902. Urine : 875 centimètres cubes.
Albumine et sucre : néant.
Réactions de Gmelin, Salkowski, Hay, Pettenkofer négatives.
Indican : traces.
Urobiline : néant.
Ammoniaque par litre : 0,60; totale : 0,52.

24 mai. Urine : 310 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 1,57; totale : 0,42.
Glycosurie alimentaire négative.

25 mai. Urine : 745 centimètres cubes.
Urée par litre : 25 grammes; totale : 18gr,62.
Azote total par litre : 12gr,7; total : 9 grammes.
AzH^3/Az total : 5,7.
Rapport azoturique : 0,65.

En résumé, ni urobilinurie, ni glycosurie alimentaire, ni ammoniurie expérimentale, malgré un cancer ayant envahi tout l'organe. Légère hypoazoturie, traces d'indican, hypoammoniurie, inflexion du rapport azoturique.

5° Ch..., sexe masculin, 50 ans. — *Rhumatisme. Symphyse cardiaque : asystolie hépatique.*

6 juin 1902. Urine : 1 365 centimètres cubes.
Albumine, sucre, urobiline, indican : néant.
Réactions de Gmelin, Hay, Salkowski, Pettenkofer négatives.
Ammoniaque par litre : 0,783; totale : 1,065.

7 juin. Urine : 1 800 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,536; totale : 0,965.
Glycosurie alimentaire négative.
Urée par litre : 11; totale : 19,8.
Azote total par litre : 7,30; en 24 heures : 13,14.
AzH^3/Az total : 8,1.
Coefficient azoturique : 0,70.

Ici, ni urobiline, ni indican, ni glycosurie alimentaire. Il existe de l'hyperammoniurie normale, mais l'ammoniurie expérimentale est négative. Hypoazoturie légère; abaissement du rapport azoturique : AzH^3/Az élevé.

6° Van At..., sexe féminin, 35 ans. — *Cirrhose cardiaque.* Autopsie quatre jours après les expériences.

19 août 1902. Urine : 1 600 centimètres cubes.
Albumine, sucre, indican : néant.
Urobilinurie.
Traces de glycose après ingestion de 50 grammes.
Pas de pigments biliaires.
Réactions de Hay et Pettenkofer positives.
AzH^3/Az total : 7,2.
Coefficient azoturique : 0,74.
Ammoniaque par litre : 0,545; totale : 0,872.

20 août. Urine : 1 770 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,49; par jour : 0,87.
Urée par litre : 11,50; totale : 20,35.
Azote total par litre : 6,86; par jour : 12,14.

Donc, glycosurie alimentaire, urobilinurie, pas d'ammoniurie expérimentale ni d'indicanurie.

7° D..., sexe masculin, 14 ans. Poids : 36 kilogs. — *Cirrhose alcoolique atrophique à forme de maladie de Banti. Ascite à répétition, ictère, cachexie.* Mort trois semaines après les expériences. Autopsie : foie de 300 grammes; rate de 330 grammes.

8 juillet 1902. Urine : 775 centimètres cubes.
Ni albumine, ni sucre.
Urobilinurie, traces d'indican.
Pas de pigments biliaires.
Réactions de Hay et Salkowski faibles.

9 juillet. Urine : 1 320 centimètres cubes.
Pas de glycosurie après ingestion de 100 grammes de glycose.
Ammoniaque par litre : 0,036; totale : 0,047.

10 juillet. Urine : 1 340 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,37; totale : 0,28.
Urée par litre : 5,50; totale : 7,37.

Azote total par litre : 3,[illegible]7; par jour : 4,07.
AzH^3/Az total : 11,5.
Rapport azoturique : 0,84.

Ainsi, malgré un foie extrêmement atrophié, pas de glycosurie après ingestion de 100 grammes de glycose : on n'a pu en faire prendre davantage. Pas d'indicanurie, ni d'abaissement du rapport azoturique. Hypoazoturie, hypoammoniurie notable, mais ammoniurie expérimentale des plus nettes.

AzH^3/Az total élevé.

8° Br..., sexe masculin, 38 ans; poids : 62k,500. — *Empyème traité par la pleurotomie. Suppuration pleurale datant de deux ans. Œdèmes périphériques; foie amyloïde. Cholémie : réaction de Gmelin du sérum sanguin.*

30 mai 1902. Urine : 2 250 centimètres cubes.
Albuminurie, sucre, indican : néant.
Urobilinurie.
Ni pigments, ni sels biliaires par les quatre réactions.
Glycosurie alimentaire négative.
Urée par litre : 11 grammes; totale : 24,47.
Azote total par litre : 5,77; par jour : 12,83.
AzH^3/Az total : 12,4.
Rapport azoturique : 0,89.
Ammoniaque par litre : 0,72; totale : 1,60.

31 mai. Urine : 1 830 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,82; totale : 1,51.

Ici urobilinurie; AzH^3/Az total élevé; hyperammoniurie, pas d'ammoniurie expérimentale, ni de glycosurie alimentaire, ni d'indicanurie. Rapport azoturique normal.

9° Van der S..., sexe masculin, 16 ans, 45 kilogs. — *Rétrécissement mitral congénital très serré; un certain degré de nanisme mitral. Asystolie hépatique; ascite à répétition, cirrhose cardiaque constatée à l'autopsie. Mort un mois après les expériences.*

23 mai 1902. Urine : 1 410 centimètres cubes.
Albumine et sucre : néant.
Réactions de Gmelin, Salkowski, Hay, Pettenkofer négatives.
Indican et urobiline : néant.
Urée par litre : 10 grammes; totale : 14,10.
Azote total par litre : 4,86; par jour : 6,852.
Ammoniaque normale par litre : 0,162; totale : 0,228.

24 mai. Urine : 960 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,875; totale : 0,840.
Glycosurie alimentaire : néant.
AzH^3/Az total : 3,3.
Coefficient azoturique : 0,96.

Ainsi, malgré une cirrhose cardiaque très marquée, ni urobiline, ni indican, ni glycosurie alimentaire. Le coefficient azoturique est très élevé. En revanche, l'ammoniurie expérimentale est des plus nettes; l'hypoazoturie existe; AzH^3/Az total normal.

10° Marie B..., 45 ans. — *Cancer primitif du canal hépatique.*

Chez cette malade dont l'observation a été publiée *in extenso* par l'un de nous (Ingelrans. Le cancer primitif du canal hépatique, *Archives générales de médecine*, septembre 1902), l'urine a fourni les résultats suivants; nous n'avons pu rechercher d'autres signes que ceux-ci :

3 mars 1902. Urine : 1 250 centimètres cubes.
Urée par litre : 9,50; totale : 11,90.
Sucre et albumine : néant.
Glycosurie alimentaire négative.
Indicanurie.
Réactions de Hay et de Gmelin positives.

11° M..., sexe masculin, 55 ans. Poids : 95 kilogs. — *Obésité, goutte, gravelle urique.*

8 juillet 1902. Urine : 2 030 centimètres cubes.
Ni sucre, ni albumine, ni glycosurie alimentaire.
Ni pigments biliaires, ni sels biliaires.
Ni urobiline, ni indican.
Ammoniaque par litre : 0,45; totale : 1 gramme.
9 juillet. Urine : 1 620 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,40; totale : 0,65.
Urée par litre : 12 grammes; totale : 19,44.
Azote total par litre : 8,29 par jour.
Rapport azoturique : 0,69.

12° B..., 42 ans, sexe masculin. — *Cirrhose alcoolique hypertrophique.*

18 septembre 1902. Urine : 2 110 centimètres cubes.
Ni albumine, ni sucre, ni indican.
Pas de glycosurie alimentaire.
Réactions de Gmelin et Salkowski faibles.
Réactions de Hay et Pettenkofer positives.
Urobilinurie.
Urée par litre : 11,90; totale : 25,10.
Azote total par litre : 7,13; par jour : 15,04.
AzH^3/Az total : 12,1.
Rapport azoturique : 0,77.
Ammoniaque par litre : 0,87; totale : 1,83.
19 septembre. Urine : 2 935 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 1,25; totale : 3,66.

Donc ammoniurie expérimentale très positive, pas de glycosurie alimentaire, ni d'hypoazoturie. AzH^3/Az total élevé. Rapport azoturique normal. Urobilinurie.

13° D..., sexe masculin, 35 ans. — *Cirrhose hypertrophique de Hanot caractéristique, durant depuis deux années.*

1er octobre 1902. Urine : 1 470 centimètres cubes.
Ni sucre, ni albumine, ni urobiline, ni indican.
Glycosurie alimentaire négative.
Pigments et sels biliaires décelés par les quatre réactions.
Urée par litre : 14,10; totale : 20,72.
Azote total par litre : 9,33; par jour : 13,71.
AzH^3/Az total : 10,6.
Coefficient azoturique : 0,62.
Ammoniurie expérimentale par litre : 1,01; totale : 1,48.
2 octobre. Urine : 1 460 centimètres cubes.
Ammoniaque par litre : 0,975; totale : 1,452.
Donc AzH^3/Az total surélevé. Les autres signes sont négatifs.

14° C..., sexe masculin, 27 ans. — *Ictère catarrhal. Période de déclin.*

16 octobre 1902. Urine : 1 685 centimètres cubes.
Ni sucre, ni albumine, ni urobiline, ni glycosurie alimentaire.
Traces d'indican.
Pigments et sels biliaires décelés par les quatre réactions.
Urée par litre : 20,65; totale : 32,21.
Azote total par litre : 14,66; par jour : 19,428.
AzH^3/Az total : 3,2.
Rapport azoturique : 0,71.
Ammoniaque par litre : 0,407; totale : 0,635.
17 octobre. Urine : 1 470 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,250; totale : 0,367.
A part la cholurie, urine normale.

15° Verp..., sexe féminin, 15 ans. — *Ictère catarrhal. Période d'état.*

21 juin 1902. Urine : 1 375 centimètres cubes.
Ni sucre, ni albumine.
Glycosurie alimentaire négative.
Indicanurie et urobilinurie.
Pigments et sels biliaires constatés par les quatre réactions.
Urée par litre : 13,5; totale : 18,52.
Azote total par litre : 6 072; par jour : 9,215.
AzH^3/Az total : 9.
Rapport azoturique : 0,72.
Ammoniaque par litre : 0,60; par jour : 6,83.

22 juin. Urine : 2 460 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,45; totale : 1,107.

Dans ce cas d'ictère catarrhal, l'ammoniurie expérimentale est positive. Indicanurie et urobilinurie. Pas de glycosurie alimentaire. AzH^3/Az total élevé.

16° Vr..., sexe masculin, 23 ans. Poids : 76 kilogs. — *Ictère catarrhal. Cholémie constatée par tous les procédés. Période d'état.*

6 juin 1902. Urine : 1 440 centimètres cubes.
Ni albumine, ni sucre, ni glycosurie alimentaire.
Pigments et sels biliaires décelés par les quatre réactions habituelles.
Urobilinurie. Pas de traces d'indican.
Urée par litre : 22 grammes; totale : 31,68.
Azote total : 13,17; par jour : 18,96.
AzH^3/Az total : 6,31.
Rapport azoturique : 0,77.
Ammoniaque par litre : 0,708; totale : 1,2.
7 juin. Urine : 1 900 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,50; totale : 0,95.
Ici, l'urobilinurie est le seul signe notable.

17° Deck..., sexe masculin, 44 ans. — *Ictère catarrhal. Période d'état : 2 285 grammes.*

20 juin 1902. Urine : 2 285 centimètres cubes.
Ni albumine, ni sucre.
Indicanurie et urobilinurie.
Pigments et sels biliaires décelés par les quatre réactions.
Glycosurie alimentaire négative.
Urée par litre : 14,5; totale : 33,13.
Azote total par litre : 7,18; par jour : 16,40.
AzH^3/Az total : 3,5.
Rapport azoturique : 0,95.
Ammoniaque par litre : 0,25; totale : 0,57.
21 juin. Urine : 2 430 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,52; totale : 1,26.

L'ammoniurie expérimentale est donc positive. Indicanurie et urobilinurie. Aucun des autres signes d'insuffisance du foie n'est constatable.

SUJETS NORMAUX

18° R. J..., sexe masculin, 20 ans.

1er septembre 1902. Urine : 1 375 centimètres cubes.
Urée par litre : 19,37; totale : 26,633.

Azote total : 11,121.
Coefficient azoturique : 0,81.
Ammoniaque par litre : 0,625; totale : 0,859.
2 septembre. Urine : 1 960 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,377; totale : 0,739.

19° M..., sexe masculin.

1er septembre 1902. Urine : 1 480 centimètres cubes.
Urée par litre : 18,93.
Azote total : 17 226.
Ammoniaque par litre : 0,60.
2 septembre. Urine : 1 810 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale : 0,311.
Rapport azoturique : 0,91.

20° J..., 30 ans.

1er septembre 1902. Urine : 1 230 centimètres cubes.
Urée par litre : 19,24; totale : 23 665.
Azote total par litre : 10,326.
Ammoniaque par litre : 0,567; totale : 0,697.
2 septembre. Urine : 1 310 centimètres cubes.
Ammoniurie expérimentale par litre : 0,396; totale : 0,518.
Rapport azoturique : 0,87.

III

NOUVELLE CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS DES REINS D'ORIGINE SURRÉNALE

(HYPERNÉPHROMES)

PAR

Le Dr Raphaël PIRONE

(TRAVAIL DE L'INSTITUT IMPÉRIAL DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE DE SAINT-PÉTERSBOURG, SECTION DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE)

Grâce à l'obligeance de M. le Dr Berthenson, directeur de l'Hôpital français de Saint-Pétersbourg, j'ai eu l'occasion d'étudier un nouveau cas de tumeur des reins d'origine surrénale. Ses particularités histologiques, et quelques conclusions qu'on peut en tirer pour l'histogénèse des hypernéphromes, m'ont décidé à revenir sur les tumeurs surrénales, dont je me suis récemment occupé, à propos d'un autre cas [1].

Les données cliniques, brièvement, sont les suivantes :

Un homme âgé de 40 ans, qui auparavant n'avait souffert d'aucune maladie, depuis le mois de janvier de 1902 fut atteint de douleurs au côté gauche, où bientôt se montra une tuméfaction, qui croissait lentement. Trois ou quatre mois plus tard, le malade remarqua du sang dans l'urine, avec laquelle sortaient comme des petits caillots fibrineux d'une couleur rougeâtre. Quelques-uns me furent envoyés pour les examiner au microscope, et d'après l'aspect spécial et la disposition des cellules dont ils étaient formés, j'émis l'hypothèse qu'il s'agissait

1. PIRONE. Contribution à l'étude des tumeurs des reins d'origine surrénale (hypernéphromes (*Arch. des Sc. Biol. de Saint-Pétersbourg*, t. X, 1903). (bibliographie).

d'une tumeur surrénale. Le diagnostic clinique pourtant fut celui de sarcome du rein gauche, et on se décida pour l'opération qui fut pratiquée le 11 juin 1902.

On pratiqua une néphrectomie extrapéritonéale, pendant laquelle on fit une ponction exploratrice de la tumeur, qui, dans une zone très étendue, était fluctuante. On retira environ 100 centimètres cubes de liquide dense, rouge brun, mêlé d'une bouillie granuleuse. A l'incision du même point, sortirent encore presque 150 centimètres cubes de détritus, avec des morceaux plus gros, identiques à ceux qui étaient sortis par l'urine. L'opération fut achevée par l'extirpation de la tumeur et du rein qui faisaient un seul corps.

Examen macroscopique de la tumeur. — La néoplasie est revêtue d'une capsule fibreuse très adhérente, a la surface inégale et bosselée, la forme ovoïdale est aplatie et implantée dans le parenchyme rénal par une large base correspondant aux deux tiers de la surface postérieure du rein. Autour de la tumeur adhèrent encore des lobes adipeux périnéaux, et sur sa surface antérieure des jetées fibreuses vont transversalement de la capsule de la tumeur à la capsule fibreuse du rein, de sorte que la tumeur est ainsi fortement fixée au rein. En les regardant ensemble on a l'impression qu'il s'agit de deux reins, l'un accolé par son bord concave au pôle supérieur et au bord convexe de l'autre.

A la section de la tumeur et du rein ensemble, par une coupe pratiquée comme d'ordinaire pour le rein, on remarque que de la masse centrale de la tumeur il ne reste presque rien; on voit une cavité aux parois irrégulières et anfractueuses, parsemées de débris du tissu et de caillots de sang, et çà et là les vestiges de la charpente fibreuse de la néoplasie sous forme de fortes cloisons fibroïdes ramifiées qui émanent des parois de ce foyer de ramollissement nécrotique. C'est sur la périphérie de celui-ci qu'on rencontre les parties de la tumeur encore conservées : à savoir des nodules de grandeur variable de celle d'une noisette à celle d'un petit pois, de couleur gris rosé, de consistance molle, séparés par des bandes conjonctives et à leur tour entourés par une mince couche conjonctive. Les plus gros nodules présentent souvent leur centre jaunâtre et ramolli, ou bien rouge foncé à cause du sang extravasé et coagulé. En dedans du rein la tumeur a déjà atteint le bassinet, les fonds de quelques calices sont ulcérés, un trajet fistuleux fait communiquer le bassinet rénal avec le foyer nécrotique central de la néoplasie, c'est ce qui explique la sortie avec l'urine des fragments de la tumeur. La substance rénale autour ne montre qu'un certain degré d'anémie.

Enfin à l'extrémité supérieure de la néoplasie, en dehors de sa capsule fibreuse, se trouvent les restes de la capsule surrénale, soit la tête et l'extrémité de couleur et de consistance normales, le corps se continue au-dessous avec un nodule néoplasique tout à fait semblable à ceux dont nous avons parlé ci-dessus.

Examen microscopique. — J'ai examiné : la capsule fibreuse de la néoplasie, son stroma dans les plus grosses cloisons fibroïdes et dans les faisceaux conjonctifs internodulaires, les nodules pris dans des différentes places, les points de passage entre la tumeur et le rein, le parenchyme rénal environnant la néoplasie, les différentes parties de la capsule surrénale. Pour la technique, j'ai employé : le sublimé alcoolique acétique, la solution moyenne de Flemming, l'alcool fort comme fixateurs; et pour la coloration des coupes, la safranine, la triple coloration de Biondi-Heidenhain, le violet de gentiane à la Weigert, l'hämalaun-éosine, ou bien des méthodes spéciales comme l'Unna-Taenzer et le Weigert pour les fibres élastiques, le Russel, etc.

La *capsule fibreuse de la tumeur* ne présente pas une structure uniforme. A vrai dire, on ne rencontre une véritable capsule que sur la surface extérieure de la néoplasie, parce que, en dedans du rein, comme nous le verrons plus loin, il n'y a aucune trace de couche fibreuse isolant la tumeur du parenchyme rénal. La capsule se compose d'un tissu conjonctif fibreux, les faisceaux, coupés en différentes directions, sont assez serrés, les vaisseaux abondants, et sur la couche la plus externe on remarque tantôt des foyers leucocytaires, tantôt des foyers hémorrhagiques. La couche interne se continue avec le stroma de la tumeur, a une structure plus lâche et contient par-ci par-là des blocs de graisse. Par places la capsule a un autre aspect, au lieu des faisceaux il n'y a que des cellules conjonctives avec de gros noyaux très riches en chromatine, un rare réseau fibrillaire intercellulaire, des vaisseaux plus abondants. Çà et là on rencontre parmi les faisceaux fibreux des grandes cellules aplaties, avec le noyau peu évident et le protoplasma farci de granulations rondes de couleur jaune ocre, tantôt dans les interstices des faisceaux conjonctifs les granulations forment des amas libres.

Le *stroma de la néoplasie* résulte d'une grosse charpente fibreuse et d'un réseau conjonctif plus mince qui en émane, qui se montrent plus ou moins développés selon les différents endroits de la tumeur : ainsi les fortes cloisons de la charpente se trouvent de préférence dans les parties centrales, respectivement plus anciennes et même dégénérées (le foyer nécrotique), tandis que les faisceaux conjonctifs plus jeunes se trouvent dans les parties périphériques, respectivement plus récentes, de la néoplasie.

A petit grossissement les coupes des plus grosses jetées fibreuses ne permettent de saisir aucune structure : pas de vaisseaux, quelques noyaux extrêmement rares, une faible coloration diffuse à la safranine, par-ci par-là des amas de corpuscules ronds à bords très réfringents de couleur jaune ocre comme ceux de la capsule fibreuse, mais plus gros. En les examinant par contre à un plus fort grossissement, on voit çà et là des plaques protoplasmiques aux bords dentelés, qu'on reconnaît pour des cellules en nécrose de coagulation, on voit que les cor-

puscules mentionnés ci-dessus pour la plupart sont du pigment sanguin, parce que, avec des traitements appropriés (réaction de Stieda), ils ont donné la réaction des hémosidérines, on voit encore parsemées partout de fines granulations graisseuses noires et de fines granulations de chromatine qui témoignent de l'étendue des processus dégénératifs du protoplasma et du noyau cellulaire. Par cela, il est évident que l'aspect uniforme des plus grosses cloisons du stroma provient à la fois de la dégénérescence hyaline des faisceaux conjonctifs, des dégénérations et de la nécrose des cellules, des modifications ultérieures du sang des anciens foyers hémorrhagiques.

Le stroma proprement dit de la tumeur déjà à un faible grossissement montre la structure du tissu conjonctif tantôt décidément fibreux, tantôt fibroplastique, avec de nombreuses cellules, des foyers leucocytaires et des fibres élastiques rares, mais bien colorées. Il y a lieu de remarquer les vaisseaux sanguins, leur calibre est plutôt gros, les parois partout très minces, parfois représentées par le seul endothélium; mais sur certains points ils sont si développés et serrés les uns contre les autres qu'ils rappellent beaucoup l'angiome, très souvent ils sont même hémorrhagiques, et parmi le sang extravasé se trouvent par-ci par-là des cellules néoplasiques bien conservées.

En ce qui concerne ensuite *la structure des nodules* qui forment la partie essentielle de la tumeur, on peut dire qu'elle ne varie pas, malgré leur différente grandeur, sauf que dans les nodules plus gros elle est parfois effacée par des dégénérescences très étendues. Les nodules se composent de cellules polygonales rangées en réseaux irréguliers. Les cellules sont assez grosses : le noyau est placé vers la périphérie du corps cellulaire, il ressort bien par les différents réactifs nucléaires, et dans les préparations au violet de gentiane avec coloration préalable au carmin, il présente souvent des phénomènes de métachromasie; le protoplasma est trouble, granuleux, uniformément brun après la fixation par le Flemming, souvent avec des granulations adipeuses. Les rangées cellulaires sont juxtaposées, pas de stroma conjonctif, les vaisseaux rares ordinairement longent les travées des cellules. Toutefois une telle structure ne se rencontre que dans les nodules plus périphériques, plus éloignés du foyer nécrotique central. Dans les autres, des altérations dégénératives diffuses modifient beaucoup leur structure originelle. Ainsi il y en a de tels en grande partie transformés en un détritus granuleux où il n'est pas possible de saisir aucune structure, sauf une très riche infiltration de polynucléaires; dans d'autres, seulement par places, des groupes cellulaires sont tombés en nécrose par coagulation; les hémorrhagies sont fréquentes, tantôt limitées à la périphérie du nodule, tantôt au centre, plus souvent diffuses. Et cela sans compter les nombreuses altérations limitées exclusivement aux cellules, comme la tuméfaction trouble, la dégénérescence hyaline, la vacuolisation, la dégénérescence adipeuse du

protoplasma et les différentes altérations nucléaires qui aboutissent à la karyolyse. En général, les parties de la tumeur en voie de dégénérescence ou déjà dégénérées sont, sans comparaison, plus nombreuses que celles encore conservées. Mais tout cela mis à part, la structure des nodules par la disposition et la forme des cellules et par le contenu protoplasmique de ces dernières, rappelle déjà au premier coup d'œil la structure de la zone réticulée des capsules surrénales.

L'examen microscopique du *parenchyme rénal* autour de la néoplasie nous a montré les faits suivants. Entre la tumeur et le tissu rénal, il n'y a pas de limite tranchée : le stroma se continue avec le tissu interstitiel du rein, fortement augmenté par un processus scléreux très étendu. La plupart des tubuli sont presque oblitérés et les épithéliums disparus; les espaces intertubulaires sont occupés par de larges bandes conjonctives qui envahissent souvent même les glomérules, à cause de cela tout à fait effacés. Dans le tissu sclérosé, on rencontre par-ci par-là des nodules microscopiques de la tumeur, et même ici la même structure, les mêmes cellules que dans les plus gros. A mesure qu'on s'éloigne de cette zone, où le parenchyme rénal est remplacé par le tissu conjonctif sclérosé, les altérations interstitielles cèdent leur place à des lésions parenchymateuses étendues qui vont de la tuméfaction trouble de quelques cellules à la dégénérescence graisseuse et à la désintégration nécrotique de vastes zones d'épithélium rénal.

Enfin dans *les restes de la capsule surrénale*, malgré les apparences macroscopiques, le parenchyme est presque entièrement transformé en tissu néoplasique. Par-ci par-là on voit quelques glomérules de la couche corticale encore conservés, mais les autres zones de cette couche et la couche médullaire ont disparu; à leur place on ne voit que des cellules tout à fait semblables à celles des nodules plus jeunes de la tumeur.

L'examen histologique nous renseigne donc assez clairement sur la nature de la tumeur dont nous nous occupons. Nous pouvons avec toute sûreté réfuter l'idée qu'il s'agit d'un sarcome, et de même, sans entrer en trop de détails, l'hypothèse qu'il s'agit d'un angiosarcome, le seul type de tumeur sur lequel on pouvait discuter si l'on voulait tenir compte de quelques caractères macroscopiques de la néoplasie. Évidemment il s'agit d'une tumeur des reins d'origine surrénale, en d'autres termes d'un hypernéphrome. Dans l'autre travail j'ai fait déjà remarquer l'importance, pour le diagnostic histologique des hypernéphromes, soit des cellules à granulations adipeuses, soit des cellules à granulations brunes Ici nous avons encore les phénomènes de

métachromasie du noyau et la structure caractéristique des nodules périphériques de la néoplasie pour que nous puissions avoir encore des doutes sur sa véritable histogénèse.

Mais cela mis à part, ce cas donne lieu à plusieurs considérations qui ne me semblent pas moins intéressantes pour l'histologie et l'histogénèse des tumeurs surrénales.

Et d'abord, la néoplasie est-elle primitivement rénale, ou bien est-elle due à la propagation au rein d'une tumeur partie de la capsule surrénale homonyme? Ensuite, comment s'accorde la structure nodulaire de la néoplasie avec son origine surrénale? D'où, enfin, les différences entre ce cas et l'autre cas examiné? Nous tâcherons d'y répondre à l'aide des données histologiques. Pour ce qui est de la première question, nous avons les données suivantes pour affirmer que la néoplasie est primitivement rénale. La tumeur est complètement entourée par une capsule fibreuse, et la capsule surrénale se trouve en dehors de celle-ci, avec laquelle elle garde les mêmes rapports qu'à l'état normal avec le pôle supérieur du rein. La tumeur est développée de préférence à l'intérieur du rein où se trouve justement le foyer de ramollissement nécrotique, autour duquel les nodules périphériques présentent la même structure, soit vers la capsule surrénale, soit vers le bassinet du rein. La capsule surrénale par contre, malgré le développement remarquable de la tumeur, garde ses proportions normales, et dans ses parties centrales en dégénération néoplasique on ne rencontre pas les altérations de la masse centrale de la tumeur. D'après tout cela je n'hésite pas à considérer la tumeur comme une néoplasie primitive du rein, laquelle dans son développement a atteint le bassinet rénal d'un côté, et de l'autre la capsule surrénale homonyme. Que la tumeur soit partie d'un seul ou bien de plusieurs îlots surrénaux inclus dans le parenchyme rénal, c'est ce qu'on ne peut pas sûrement préjuger par l'état de la tumeur. Mais qu'elle soit primitivement rénale, c'est ce qui me semble hors de doute; autrement je ne saurais expliquer comment le foyer de ramollissement se trouve en dedans du rein, limité à la masse centrale de la néoplasie et comment les plus jeunes nodules

occupent toute la périphérie de celui-ci tant vers le bassinet du rein que vers la capsule surrénale et, ce qui est plus intéressant, ne montrent pas de différences de structure entre eux. On connaît d'autre part la tendance extrême des tumeurs surrénales à dégénérer, leurs fréquentes hémorragies, il n'y a donc rien d'étrange si le nodule ou les anciens nodules originaires, au moment de l'opération se montrent comme un foyer de ramollissement, tandis que la tumeur s'avance à la périphérie par de nouvelles pousses sous forme de noyaux néoplasiques.

Passons maintenant à la seconde question que nous nous sommes posée : comment la structure nodulaire s'accorde-t-elle avec l'origine surrénale de la néoplasie? Nous avons raison de croire que cela n'est pas exceptionnel, parce que la plupart des hypernéphromes des reins et des autres organes enregistrés dans la bibliographie, ont une structure nodulaire. Je citerai, parmi les autres, les cas de MM. Alessandri [1], Minervini [2] et Kelly [3], et le cas que récemment M. Pepere a décrit dans ces *Archives*, où l'hypernéphrome appartenait au foie [4]. Partout on a rencontré une structure nodulaire : des nodules plus petits et mieux conservés à la périphérie, des nodules centraux plus gros, souvent en voie de dégénérescence, parfois même ramollis et remplacés par des foyers nécrotiques. Toutefois cela ne tranche pas la question de savoir si la structure nodulaire des hypernéphromes tient à une particularité histogénétique de telles néoplasies, ou si elle est tout à fait accidentelle. Question très intéressante, parce qu'elle se rattache justement à celle du polymorphisme des tumeurs surrénales qui a permis à certains auteurs de ranger celles-ci parmi les tumeurs épithéliales et à d'autres de les ranger parmi les tumeurs conjonctives. J'ai pu me convaincre moi-même de ce polymorphisme,

1. Alessandri, Intorno ai tumori del rene sviluppati da porzioni aberranti di capsule surrenali (*Il Policlinico*, Sez. Chirurgica, 1896).

2. Minervini, Contribuzione allo studio dei tumori renali provenienti da resti di capsula surrenale (*La Clinica Chirurgica*, 1897).

3. Kelly, Ueber Hypernephrome der Niere (*Ziegler's Beiträge*, XXIII, Bd, 1898).

4. Pepere, Tumeur primitive du foie originaire des germes aberrants de la capsule surrénale (ces *Archives*, n° 6, 1902).

d'après l'examen de mes deux cas qui diffèrent beaucoup entre eux. Quoique d'une façon absolue on ne puisse pas les comparer, car le premier était un simple nodule enkysté dans le parenchyme rénal en voie de se transformer en vraie tumeur et le second est déjà une vraie et propre tumeur; néanmoins le premier présentait sur sa périphérie une structure épithéliale tout à fait semblable à celle de l'adénome proliférant (dont je tirais la conclusion que les nodules surrénaux aberrants, peut-être, atteignaient leur plus haut développement traversant les stades de l'adénome et de l'adéno-carcinome); le second, quoiqu'il résulte de cellules sur la nature épithéliale desquelles il n'y a pas à douter, est bien loin des formes épithéliales néoplasiques ordinaires : on pourrait dire qu'il a une structure épithéliale *sui generis*. Or dans le premier ainsi que dans le second cas les germes proviennent sûrement de la surrénale, d'où donc leurs différences, d'où le polymorphisme des tumeurs surrénales?

Selon moi les différences tiennent probablement à la différente origine des germes de l'une ou de l'autre couche surrénale, ou bien à la prépondérance, dans les îlots aberrants, des éléments provenant de l'une ou de l'autre couche de la capsule surrénale même. Ainsi mon second cas reproduit dans tous les détails, même dans les plus petits nodules, la structure de la zone réticulée de la capsule surrénale; tandis que dans le premier cas les cellules surrénales n'existaient qu'au centre du nodule, et entre elles étaient même rares les éléments à granulations brunes du protoplasma, propres à la zone réticulée surrénale.

Les capsules surrénales sont des organes bien plus complexes qu'on ne l'a cru auparavant : les couches dont elles se composent diffèrent par leur structure histologique, par leur origine embryonnaire et peut-être même par leurs fonctions[1]; d'autre part, on sait combien influe sur le développement ainsi que sur la morphologie et la marche clinique d'une tumeur la nature des éléments d'où elle provient. Or

1. Vassale e Zanfrognini. — Sugli effetti dello svuotamento della sostanza midollare delle capsule surrenali (*La Riforma medica*, vol. IV, 1902, p. 316).

cela n'est pas suffisant pour nous faire penser que même les néoplasies, tirant leur origine de l'une ou de l'autre couche, peuvent affecter une structure, une morphologie et peut-être même une marche clinique différente?

Ordinairement dans le diagnostic histologique des hypernéphromes nous nous arrêtons à la notion : « tumeur surrénale », et la dénomination « surrénale » a pour nous une valeur histologique et histogénétique en même temps. Certainement tant qu'a duré l'incertitude sur l'embryologie de la capsule surrénale, on ne pouvait faire autrement; mais dès que cette incertitude disparaît, l'ancienne notion histogénique — je voudrais dire organogénétique — doit être à mon sens remplacée par celle-ci : de quelle couche de la capsule surrénale la néoplasie provient-elle?

Certes cela n'est pas facile pour tous les cas d'hypernéphromes, parce que dans des tumeurs à leur plus haut degré de développement la structure du tissu originaire a souvent disparu. Mais, malgré cela, je veux bien signaler à l'attention des observateurs ce point de l'histogénèse des hypernéphromes, qui doit certainement jouer un rôle dans le développement ultérieur des germes surrénaux, d'autant plus que dans mes cas, pour revenir à eux, ce rôle m'a paru très évident. Bien probablement c'est le seul point qui peut éclaircir le polymorphisme des tumeurs surrénales, s'il faut les considérer toujours d'une façon générale plus que toutes autres questions, comme des carcinomes ou des sarcomes.

IV

SUR UN CAS DE LOBE ERRATIQUE DU POUMON

PAR

Roger VOISIN

Assez souvent les poumons peuvent présenter un nombre de lobes supérieur à celui que l'on trouve habituellement, soit qu'il existe seulement fissuration des lobes normaux, soit au contraire, qu'il existe un lobe surnuméraire particulier. Cette division des lobes surnuméraires a été admise par Maylard[1], Mathias Duval[2]; et dernièrement Dévé[3] a particulièrement attiré l'attention sur le lobe postérieur, le lobe azygos et le lobe cardiaque.

Il est beaucoup plus rare de trouver un morceau de tissu pulmonaire complètement séparé du poumon, ne respirant pas, recevant directement ses vaisseaux de l'aorte. Nous venons d'être témoin, dans le service du professeur Hutinel, aux Enfants-Assistés, d'un de ces cas que l'on a pu appeler « lobes erratiques du poumon ».

P... Georges, né le 22 décembre 1899, entre à l'hospice le 7 août 1902 avec 39°,8. C'est un rachitique à ventre mou, flasque, à gros foie débordant de deux travers de doigt le rebord costal. On constate des râles aux deux bases, surtout à droite, et du souffle à timbre cavitaire au sommet droit en avant, rien à la gorge. Subitement, le 9, il est pris de tirage, la voix et la toux sont éteintes. En présence de ce croup d'emblée on lui injecte 20 grammes de sérum de Roux. — Les phénomènes pul-

1. Maylard, *Journal of Anat. and Phys.*, 1885. t. XX. p. 34.
2. Mathias Duval. *Dict. de Jaccoud.*
3. Dévé, *Bulletin de la Société Anatomique*, juin 1899 et avril 1900.

monaires ne s'améliorent pas; le 10, une otite double se déclare et malgré une amélioration de la voix, l'enfant tombe dans le coma, le 11, et meurt dans la nuit.

A l'autopsie, outre l'organe qui fait le sujet de ce travail, nous constatons une infiltration tuberculeuse avec cavernules dans les deux lobes supérieurs du poumon droit, une caverne antérieure du lobe supérieur de ce même poumon, des granulations tuberculeuses rares dans le poumon gauche. Ce dernier, normal, a ses deux lobes habituels. Les gan-

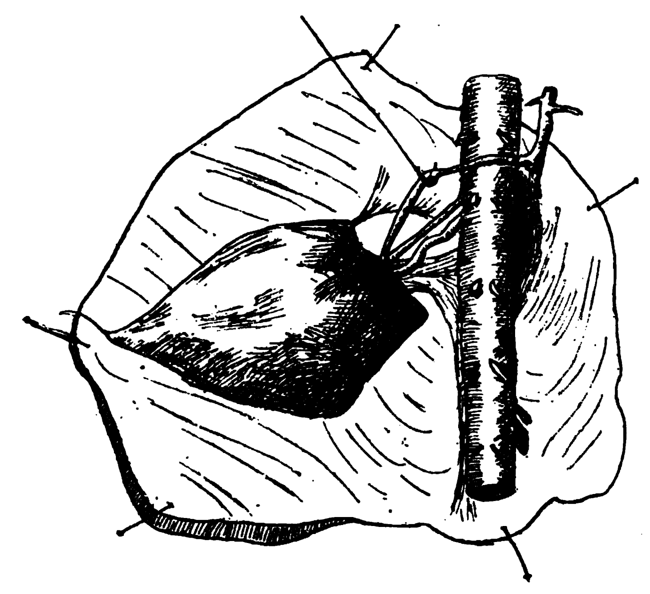


Fig. 1. — Vue postérieure du lobe erratique avec son pédicule vasculaire (deux artères venant de l'aorte, une veine se réuuissant à l'hémiazygos). Au devant de l'organe la portion verticale du diaphragme à laquelle l'attachent quelques minces adhérences. (Dessin dû à la complaisance de notre collègue Petit.)

glions du hile sont caséeux. Le foie est gras, marbré. Rien au cœur, ni à la rate; les reins sont remplis de graviers et de sables. Les ganglions mésentériques sont gros, indurés. Dans le larynx existent des fausses membranes.

En enlevant les poumons on trouva dans le sinus costo-diaphragmatique postérieur de la plèvre gauche, entre le poumon et le diaphragme un organe aplati, rattaché à l'aorte par un pédicule. La plèvre entourait complètement l'organe et le pédicule; quelques adhérences peu solides existaient à la face antérieure et à l'extrémité externe, le réunissant à la plèvre pariétale.

Cet organe d'une couleur rouge violet, de densité analogue à celle

du foie, avait une forme allongée et aplatie d'avant en arrière à partie médiane renflée. On peut le comparer à une pyramide de hauteur très petite correspondant à l'épaisseur (1 centimètre), à sommet postérieur, à base antérieure appliquée sur la (partie verticale) du diaphragme dont les deux faces supérieures sont en rapport avec le poumon gauche et les deux faces inférieures avec la paroi thoracique postérieure. La base de la pyramide a l'aspect d'un losange plus effilé en dehors qu'en dedans, à grand axe transversal (5 cent. 7), à petit axe vertical (4 cent. 3). Les bords externes (supérieur et inférieur) très minces se réunissent en dehors formant un angle très effilé. Les bords internes, au contraire,

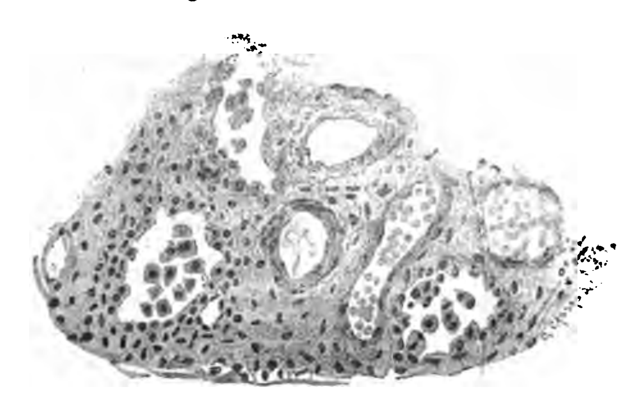


Fig. 2. — Coupe de l'organe. Obj. 7. Leitz. On y remarque trois *alvéoles* à l'intérieur desquels des cellules cylindriques sont libres, d'autres sur les bords se détachent de la paroi; des *vaisseaux* avec des globules sanguins dans leur lumière, enfin, au centre de la figure, des *bronches*.

plus épais, forment entre eux et avec les bords externes des angles arrondis.

Sur la face supérieure et interne de cette pyramide à 1 centimètre environ du bord supéro-interne se trouve le hile de l'organe, où s'attache le pédicule. Dans le hile pénètrent deux artères de même calibre, qui viennent de la face gauche de l'aorte. Naissant l'une au-dessous de l'autre au niveau de la 10ᵉ artère intercostale (7ᵉ aortique), elles se dirigent obliquement en bas et en dedans et atteignent, après un trajet de 2 centimètres, le hile au niveau de la 11ᵉ artère intercostale, toujours l'une supérieure à l'autre. Du hile sort une veine qui est supérieure aux artères, et qui suivant le même trajet va se réunir à l'hémiazygos en un tronc commun qui va se jeter dans la veine azygos. Enfin, des nerfs venant des plexus voisins accompagnent les vaisseaux.

L'examen microscopique de cet organe nous a permis d'y reconnaître la structure d'un poumon fœtal. On y constate l'existence de bronches, dont la lumière contient par places des grandes cellules isolées, quelquefois à plusieurs noyaux, et d'alvéoles à épithélium cubique, l'épi-

thélium des alvéoles pulmonaires est constitué, en effet, chez le nouveau-né qui n'a pas respiré, par des cellules de même taille polyédriques et granuleuses. La lumière des alvéoles est petite, et à l'intérieur se voient par places des cellules complètement libres par une sorte de desquamation épithéliale. Enfin, de nombreux vaisseaux artériels et veineux se voient sur les préparations. Des îlots de tissu conjonctif avec quelques rares noyaux accompagnent les vaisseaux. Les bronches sont, au contraire, en majorité en dehors de ce tissu. Il semble donc qu'il existe un début de sclérose de l'organe.

Ainsi donc, chez un enfant de 2 ans et demi existait, à gauche dans le cul-de-sac pleural, un lobule pulmonaire complètement séparé du poumon, recevant directement les vaisseaux de l'aorte.

Nous avons recherché dans la littérature des cas analogues au nôtre, et nous avons pu en relever neuf autres.

1° *Cas de Rokitansky*[1]. — Dans le cul-de-sac pleural gauche d'un enfant de 3 mois, entre le diaphragme et la base du poumon, qui avait ses deux lobes normaux, se trouve un lobe pulmonaire accessoire. Il a la forme d'un tronc de cône, sa hauteur est d'à peu près 2 centimètres, sa base supérieure concave mesure 3 centimètres dans son milieu. Pas de bronches. Il reçoit de son côté interne, en un point un peu plus épais de sa base, deux artères, une antérieure importante, une postérieure plus petite, naissant de l'aorte tout près l'une de l'autre à la hauteur du 10e espace intercostal. Il en sort une veine qui atteint la colonne vers la 10e côte, et se jette dans la veine azygos; les nerfs viennent du plexus aortique.

2° *Cas de Rektorsik*[2]. — A l'autopsie d'une petite fille de 14 jours, née à terme, morte de péritonite, l'auteur trouve dans la plèvre gauche un organe arrondi, rouge tirant sur le bleu, sans aucun lien avec le poumon, dont le diamètre transversal avait 4 centimètres, le diamètre antéro-postérieur 2 cent. 1/4 et la plus grande épaisseur 1 cent. 2/3. Sa face concave reposait sur la convexité de diaphragme, sa face convexe supérieure était en rapport, d'une part, avec la base du poumon gauche, d'autre part, avec la partie inférieure de la paroi thoracique. A la hauteur de la 10e vertèbre dorsale naissait de l'aorte, devant la 7e artère intercostale aortique, une artère longue de 2 centimètres, de la grosseur de l'artère rénale du même côté, qui pénétrant dans la substance

1. ROKITANSKY. *Lehrbuch der patholog. Anatomie*, III. Auflage 1861. 3 Bd., p. 44.

2. REKTORSIK. Ueber access. Lungenlappen. *Wochenblatt der Zeitschrift der Gesellsch. der Aezte in Wien*, 1861, p. 4.

du lobe au bord interne de sa face concave se divisait en un grand nombre de branches. A ce niveau, il sortait une seule veine qui allait se réunir à l'hémiazygos en un tronc commun qui allait se jeter dans la veine azygos. Il recevait enfin un fin rameau du nerf grand splanchnique. La plèvre enveloppait de tous côtés le paquet vasculaire, ainsi que le lobe accessoire.

3° *Cas de Ruge*[1]. — A la Société de gynécologie de Berlin, Ruge présente un « troisième poumon, trouvé chez un nouveau-né, dans la plèvre du côté gauche, sous le poumon normal, sans aucune adhérence avec lui. Pas de bronche. Artère venant de la 7e artère intercostale. Cœur normal ».

4° *Cas de Humphry*[2]. — A l'autopsie d'un enfant mort de tuberculose généralisée, il trouve dans le cul-de-sac pleural gauche entre le poumon et le diaphragme un lobe enveloppé de plèvre, sans aucune connexion avec le poumon; un pédicule vasculaire (une artère venant de l'aorte, une veine allant à hémiazygos) le réunissait à l'aorte.

5° *Cas de Dubler* (1888)[3]. — Il s'agissait d'un homme de 47 ans mort de cancer. On trouva à l'autopsie, dans la cavité abdominale, entre le rein gauche en dehors, l'aorte abdominale en dedans, le diaphragme en haut, la paroi thoracique en arrière, la tumeur cancéreuse du cardia en avant, réuni aux organes voisins par des adhérences lâches, un corps dont les dimensions en 1898, après avoir séjourné dix ans dans l'alcool étaient 4 cent. 8 de hauteur, 3 cent. 7 de largeur. Il était réuni à l'aorte par un pédicule gros comme le petit doigt, de 3 à 4 centimètres de longueur, qui atteignait l'aorte à 5 centimètres au-dessus de la naissance de l'artère cœliaque, près de la 10e intercostale. Le pédicule et la partie supérieure du lobe se trouvaient dans l'orifice aortique, le reste du lobe étant en rapport avec le diaphragme sous ce dernier. Dans ce pédicule se trouvait un conduit pareil à une bronche plein d'un liquide clair, légèrement opalescent, deux artères situées à 1 centimètre l'une de l'autre, une veine allant à l'hémiazygos, des nerfs.

6° *Cas de Dürck*[4]. — A l'autopsie d'une petite fille de 3-4 ans, morte de broncho-pneumonie, l'auteur trouve dans le *cul-de-sac pleural droit*, entre la paroi et le diaphragme près de la colonne vertébrale, un organe long de 7 à 8 centimètres, large de 3 à 7 centimètres, entouré de plèvre. Cet organe était indépendant du poumon normal à trois lobes, sus-jacent, il avait un pédicule contenant une artère, une veine, des nerfs, mais pas de bronche.

7° *Cas de Springer*[5]. — Femme de 49 ans, morte de maladie de cœur.

1. Ruge, *Berliner klinische Wochenschrifft*, 1878, n° 27, p. 401.
2. Humphry, *Journal of Anatomie and Phys.*, 1885. t. XIX, p. 345.
3. Dubler (1er cas de Vogel), *S. Correspondenz bl. für Schweizeraerzte*. Jahrgang, 1889, n° 8, p. 234.
4. Dürck, *Münchener med. Wochenschr.*, 1895. Bd. 42, p. 456.
5. Springer, *Prage med. Wochenschr.*, 1898. Bd. 23, p. 393.

On trouve *à gauche* dans le *cul-de-sac pleural* réuni à l'aorte par un pédicule de 4 centimètres, comprenant une artère venant de l'aorte, deux veines allant à l'hémiazygos, un organe de 3 centimètres de longueur sur 2 centimètres de largeur et 1 centimètre d'épaisseur.

8° *Cas de Vogel*[1] de Bâle. — Chez une femme de 28 ans, morte de la tuberculose généralisée, on trouve *sous le diaphragme* un corps gros comme un œuf de poule, pyramide à trois faces à sommet inférieur, à base supérieure touchant le diaphragme. Pris d'abord pour un kyste de pancréas, ce corps était situé en dedans du rein gauche, il recouvrait la face antérieure de l'aorte et le psoas situé à gauche de l'artère. La queue du pancréas recouvrait son bord interne. — Hauteur 4 cent. 5, largeur la plus grande 4 centimètres. — Nombreuses adhérences, aspect kystique dans une partie. — Il recevait 5 artères: une directement de l'aorte au niveau des diaphragmatiques inférieures, les 4 autres de la diaphragmatique inférieure gauche qui anormalement venait de la splénique. Les veines allaient en majorité dans la veine rénale.

9° *Cas de Quensel*[2]. — Chez une fillette de 5 ans, morte de méningite tuberculeuse, on trouve dans le cul-de-sac pleural gauche entre le poumon et le diaphragme, un organe sans communication avec la bronche ou le poumon ayant 4 centimètres de long, sur 3 centimètres de largeur et 2 cent. 5 de hauteur. Entouré de plèvre, il était relié à l'aorte par un pédicule (deux artères de l'aorte naissant entre la 7e et la 8e artère intercostale; une veine allant à l'hémiazygos, des nerfs).

Dans tous ces cas l'examen histologique a permis de reconnaître plus ou moins facilement l'existence de tissu pulmonaire. Il semble, d'après les descriptions, que le diagnostic, facile dans les cas concernant les enfants, était beaucoup plus difficile chez les adultes. Il se fait, en effet, une dégénérescence de l'organe, dégénérescence à tendance kystique. C'est ainsi que dans le second cas de Vogel (28 ans) existait une véritable poche kystique et que l'organe trouvé par Springer (49 ans) présentait des cavités grosses comme des haricots, et qu'il ne put y trouver de bronches ou d'alvéoles.

Quand, au contraire, on a affaire à des enfants, le tissu pulmonaire ne présente que peu de modifications. Ruge dit que le troisième poumon était du tissu pulmonaire habituel (nouveau-né); Humphry, Durck constatent l'existence de bronche et de tissu alvéolaire. Enfin, Quensel paraît avoir trouvé le début de la dégénérescence kystique. Dans son cas

1. Vogel, *Virchow's Archiv*, 1899, 155.
2. Quensel, *Nordiskt medicinskt Arkiv*, 1900, n° 8.

(5 ans) il constate du tissu pulmonaire (alvéoles, fines bronches), mais de plus un organe très vasculaire présentant par places des cavités plus ou moins grandes qu'il considère comme des veines dilatées et thrombosées avec phlébolithes.

Enfin, dans notre cas, à côté de tissu pulmonaire net, nous avons constaté un début de dégénérescence conjonctive.

En résumé sur ces 10 cas de lobes erratiques du poumon, 9 fois ce lobe était à gauche, une seule fois à droite; enfin, parmi les 9 cas trouvés à gauche, deux fois il se trouvait au dessous du diaphragme. Ainsi que l'explique Vogel dans son travail, ces deux cas trouvent leur explication dans l'embryologie du diaphragme; en effet le diaphragme primaire laisse de chaque côté de lui, en arrière, les orifices pleuro-péritonéaux par lesquels les deux cavités communiquent; ce n'est que plus tard que les piliers de Uskow viennent compléter en arrière la cloison, et l'on comprend que ces lobes, séparés déjà antérieurement du poumon, puissent se trouver au-dessous d'eux.

Comment pouvons-nous expliquer l'existence de cette portion de tissu pulmonaire, formant lobe séparé du poumon?

Deux opinions ont été soutenues par les auteurs que nous avons cités: les uns considèrent cet organe comme l'ébauche d'un troisième poumon, les autres sont d'avis que l'on est en présence d'une partie du poumon séparée anormalement du poumon susjacent.

La première opinion, admise par Ruge, a été développée par Durck et adoptée par Quesnel.

Rappelons en peu de mots le développement des poumons : il se forme au niveau de l'intestin céphalique, dans sa partie antérieure, une gouttière; puis de l'extrémité postérieure de cette gouttière poussent deux bourgeons creux, ébauches des deux poumons, pendant que la fente qui réunit la trachée à l'œsophage se ferme et qu'il ne reste plus que l'orifice supérieur.

Durck émet l'hypothèse suivante: « en arrière de l'ébauche paire des poumons se détacherait de l'intestin antérieur

une troisième ébauche impaire, qui ne s'est pas réunie aux ébauches situées au-devant d'elles. » Cette ébauche peut donc être située à droite ou à gauche. L'intestin qui normalement forme du tissu pulmonaire dans sa partie antérieure en formerait encore par une aberration du tissu à une autre portion de sa longueur.

Cette aberration du tissu nous paraît cependant bien peu probable; on n'a jamais trouvé d'ébauche sous-jacente à l'ébauche pulmonaire; d'autre part, la structure pulmonaire des lobes erratiques est trop complète pour qu'on puisse supposer que ce soit une nouvelle production de l'intestin céphalique; on y trouve bronches et alvéoles, sans ordinairement trace de bronche dans le pédicule, et il paraît bien à l'examen microscopique que ce lobe ait fait partie primitivement d'un poumon constitué.

La seconde opinion qui considère l'organe surnuméraire comme une partie de poumon séparée de la masse totale, nous paraît, au contraire, beaucoup plus soutenable.

C'est Rektorsik qui la soutint le premier. Pour lui, ce lobe erratique du poumon ne serait qu'un lobe inférieur accessoire devenu libre. On trouverait, en effet, pour cet auteur, une incision normale à la partie inférieure du bord postérieur du poumon, déterminant une languette du poumon aussi bien à gauche qu'à droite. Ce lobe se trouverait quatre fois sur cinq et ce serait lui qui, séparé du poumon susjacent, formerait l'organe aberrant.

Cette théorie fut admise par Humphry, puis par Vogel. Ce dernier auteur base son opinion sur l'étude des divisions bronchiques, il ne retrouve pas dans le cas de Dubler et le sien les divisions que l'examen de 24 poumons normaux lui a fait reconnaître normales, et pour lui dans le premier cas sûrement, dans le second cas vraisemblablement, les organes trouvés seraient des lobules séparés du poumon, car il y aurait dans les divisions bronchiques un manque des poumons sus-jacents.

Que représente donc ce lobe inférieur accessoire de Rektonik? Schaffner[1] y a consacré une étude dans les Ar-

1. Schaffner, *Virchow's Archiv*, Bd. 152.

chives de Virchow, et ses principales conclusions sont les suivantes : le lobe inférieur accessoire du poumon est une formation assez constante des deux poumons existant dans près de la moitié des cas : il est constamment formé à droite par la bronche cardiaque seule, et représente donc le lobe cardiaque des animaux; à gauche il est formé par une branche inférieure de la deuxième bronche verticale.

Ce lobe inférieur accessoire ne serait donc autre chose que le lobe cardiaque signalé par Pozzi, Duchenne, Testat, et que Dévé a eu l'occasion de dècrire aussi bien à gauche qu'à droite. Ce dernier auteur trouve en effet, sans avoir connaissance du travail de Schaffner, que le lobe cardiaque droit reçoit la bronche cardiaque, et le gauche une branche de la deuxième hypartérielle ventrale : le lobule de Rektorsik et le lobe cardiaque se trouvent donc identifiés.

Il nous reste à expliquer comment a pu se faire cette scission. On comprend, en effet, qu'à la période peu avancée du développement où a lieu cette séparation, il ait pu se faire un remaniement artériel et que l'organe séparé ait reçu des vaisseaux des artères les plus voisines, les aortes.

Une théorie que l'on a soutenue pour la formation du lobe azygos, la théorie de l'adhérence, doit être ici aussi discutée : il se formerait au début du développement, avant la formation des piliers de Uskow, des adhérences entre la face inférieure du poumon et une partie du médiastin postérieur. Rejetée par Dévé pour la formation du lobe azygos, cette théorie doit aussi être rejetée pour celle des lobes erratiques. Nous ne pouvons, en effet, comprendre pourquoi des adhérences se formeraient et de quelle nature elles pourraient être. De plus, s'il y avait adhérences anciennes assez fortes pour séparer un lobe du poumon, elles persisteraient dans l'âge adulte; or, dans la majorité des cas le lobe est presque complètement libre dans la cavité pleurale; dans notre cas en particulier, il existait à peine quelques petites adhérences qu'on ne pouvait vraiment pas considérer comme des vestiges d'adhérences accessoires plus fortes.

Humphry, d'après l'opinion orale de Macalister, compare ces cas de lobes erratiques au lobule azygos; tandis que

dans ce dernier cas c'est la veine azygos, dans le premier ce serait l'aorte qui déterminerait la formation du lobe. Nous devons pourtant faire remarquer que les cas ne sont pas identiques; dans le cas de lobe azygos, Dévé n'a pas trouvé une fois sur les 17 qu'il a réunis, le lobule complètement séparé, quoique cependant il en émette l'hypothèse, possible selon lui. Dans les cas de lobes erratiques, au contraire, jamais on n'a trouvé d'anomalies incomplètes, où le lobule tiendrait encore au poumon et où l'aorte laisserait sa trace sur le poumon.

Vogel, enfin, dit seulement que l'on trouvera probablement, dans le développement du cœur, la cause de cette anomalie.

C'est à cette hypothèse que nous nous rattachons et voici l'explication que nous proposons.

Le lobe cardiaque, avons-nous vu, serait le lobe qui se séparerait et deviendrait isolé. Ce lobe représente à droite le lobe infra-cardiaque des quadrupèdes. Il s'insinue entre le cœur et le diaphragme, dépasse la ligne médiane et cale le cœur. Il est possible que les canaux de Cuvier, en formant les lames pleuro-péricardiques, rencontrent une partie de ce lobe restée anormalement du côté gauche et le séparent de son poumon : ainsi se trouverait constitué le lobe erratique à gauche, puisque le lobe cardiaque est ordinairement situé à droite. Le cas de Durck où le lobe était à droite correspondrait à quelque chose d'analogue du côté gauche, quoique, pour Dévé, le lobe cardiaque gauche serait le type d'une anomalie progressive et non régressive.

V

LA CONCEPTION DES PURPURAS

D'APRÈS LEUR FORMULE ANATOMO-SANGUINE

PAR

E. LENOBLE

Ancien interne des hôpitaux de Paris,
Médecin adjoint de l'hôpital civil de Brest.

Les lésions du sang et de ses organes sécréteurs sont à l'ordre du jour. Depuis les travaux maintenant classiques en France du professeur Hayem, de Ranvier, de Malassez, de Retterer, de Vaquez, de Jolly; à l'étranger d'Ehrlich, de Newmann, de Quincke, de Bizzozero, de Denys, l'anatomie normale et pathologique du sang commence à devenir notion courante. Dans ces derniers temps on a étendu ces recherches aux appareils hématopoiétiques et les connaissances nouvellement acquises ont élargi le champ de la pathologie : les Mémoires de Roger et Josué, mais surtout ceux de Dominici ont fait voir de quelle importance étaient les réactions de la moelle osseuse, le seul centre formateur des éléments figurés dont le fonctionnement persiste à l'état normal. Continuateur des idées d'Ehrlich et d'Ouskow avec une note très personnelle, ce dernier auteur a surtout eu le mérite de démontrer que des appareils en apparence indifférents depuis l'âge embryonnaire peuvent sous l'influence de certaines causes entrer en reviviscence et reprendre un fonctionnement normal. Aussi les travaux se sont-ils multipliés depuis ces recherches. On s'est demandé quelle influence les grandes infections peuvent avoir sur les appa-

reils de l'hématopoièse. Des éléments importants de diagnostic ont été la conséquence de ces recherches. Ainsi s'est trouvée réalisée l'opinion prophétique du professeur Hayem, qui au début de son livre sur le sang prédisait l'avenir réservé aux études hématologiques. Parmi ces travaux une très faible part a été consacrée aux Purpuras. Les thèses bien connues d'Oriou, de Mathieu, de Faisans, de Martin, de Gimard et celle plus récente d'Apert; les cliniques de Marfan et de Hirtz ont été conçues dans le but de préciser les formes de la maladie ou de les expliquer par les lésions anatomiques ou microbiennes d'après leurs travaux personnels et ceux de leurs devanciers. Le livre de Schmalz publié à Leipzig en 1896 ne renferme aucun renseignement catégorique. C'est en 1895 que le professeur Hayem publia les premières recherches vraiment méthodiques sur les altérations du sang dans cette affection[1]. A peu près au même moment Bensaude faisait connaître l'importante signification qu'il faut attacher à l'absence de retrait du caillot dans les *purpuras hemorragicas*[2]. Nous-même, d'abord dans notre thèse inaugurale (1898), puis à la Société médicale des Hôpitaux (1899) et enfin au congrès de médecine de 1900, nous exposions les résultats auxquels nous étions arrivé par l'étude des modifications du milieu sanguin dans diverses variétés de purpuras. En 1900, le professeur Hayem dans ses leçons cliniques consacrait une part importante à l'étude de ce syndrome[3]. Depuis notre première communication cette intéressante question n'a cessé de nous préoccuper. Nous croyons être en mesure aujourd'hui d'établir une classification basée sur les altérations du sang et de ses appareils sécréteurs. La conception des purpuras vrais nous paraît, en effet, résider tout entière dans les lésions de ces organes, représentées par les modifications du milieu sanguin qui les extériorise en quelque sorte. C'est la base rationnelle d'une pareille classification puisqu'elle est con-

1. Hayem, *Presse médicale*, 22 juin 1895.
2. Bensaude, *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 janvier 1897.
3. Hayem, *Leçons cliniques sur les maladies du sang*, Paris, 1900, Masson et Cie, éditeurs.

que d'après la méthode anatomo-clinique à laquelle on doit tant de résultats définitifs. Le présent travail se divise naturellement en plusieurs parties : nous exposerons d'abord la technique que nous avons suivie; nous établirons ensuite la formule sanguine des divers types considérés; nous terminerons, enfin, par le parallèle des différentes catégories entre elles et nous les rapprocherons des maladies hémorragipares avec lesquelles les purpuras vrais ont tant de point de ressemblance.

TECHNIQUE. — Une pareille étude serait incomplète si l'on négligeait un seul des procédés d'examen connus à l'heure actuelle, car tous s'enchaînent et se commandent réciproquement. Nous avons donc, dans la mesure du possible, passé en revue les modifications du plasma. du sérum et des éléments figurés. Nous avons emprunté au professeur Hayem sa technique d'examen du sang pur dans la cellule à rigole qui a donné tant de beaux résultats entre les mains de son auteur et qui résume à peu près à lui seul toutes les autres méthodes. Nous avons repris et élargi la question de la transsudation à laquelle nous avions déjà consacré deux communications. Les numérations et l'hématométrie ont été faites avec les instruments de ce Maître dont l'usage nous est devenu familier depuis notre passage dans son service en qualité d'interne. C'est donc à lui qu'il faut rapporter une bonne part de ce travail puisque c'est lui qui nous a inspiré le goût des études hématologiques. Peut-être nos idées ne seront-elles pas toujours en parfait accord avec les siennes, mais qu'il nous excuse puisque nous croyons parler en faveur de la vérité. C'est sa terminologie que nous avons employée. N signifiera donc nombre de globules rouges — R = richesse globulaire — G = valeur du globule par rapport à l'unité qui représente la valeur idéale — B = nombre de globules blancs — H = nombre des hématoblastes [1] — Rn = nombre des hématies nucléées. Ces dernières ont été comptées sur les préparations sèches colorées, leur nombre a

1. Leur numération a d'abord été faite dans parties égales d'une solution saturée de NaCl et d'acide osmique à 1/50. Plus tard nous nous sommes servi du dernier liquide fixateur d'Hayem. (*Soc. de Biologie*, 1899).

été rapporté au pourcentage des leucocytes et multiplié par la proportion totale de ces globules dans le millimètre cube de sang. C'est la méthode de Jolly-Dominici. Les méthodes de fixation ont été chaque fois multiples : acide osmique (Ranvier), acide chromique (Malassez); procédé initial de Dominici. Nous nous sommes servi surtout du procédé que nous avons fait connaître en collaboration avec cet auteur à la Société de Biologie (février 1902) [1]. Nous avons également employé pour chaque cas les divers réactifs colorants connus jusqu'à ce jour : éosine-hématéine acide; éosine-orange bleu de toluidine; éosine-wasser méthylenblau; triacide d'Ehrlich; bleu polychrome de Unna. Nous estimions que chaque colorant pris en particulier nous permettrait de saisir quelque détail histo-chimique qu'un autre n'aurait pu déceler. Enfin, nous sommes heureux de remercier notre ami Dominici dont les remarquables travaux nous ont été très profitables pour la conception des purpuras telle que nous allons la faire connaître.

§ I. — LES PURPURAS VRAIS OU AUTHENTIQUES (PURPURAS MYÉLOÏDES)

La première catégorie des purpuras que nous allons étudier est remarquable par la formule anatomo-sanguine très spéciale dont voici les *caractères fondamentaux.*

1° ABSENCE DE RÉTRACTION DU CAILLOT. La transsudation ne se rencontre que dans les formes tout à fait atténuées;

2° RÉACTION MYÉLOÏDE TOUJOURS CONSTANTE, PARFOIS INTENSE (réaction normoblastique de Dominici, réaction myélocytaire surtout neutrophile, plus faiblement éosinophile);

3° MODIFICATIONS PROFONDES DES HÉMATOBLASTES, diminués de nombre, augmentés de volume (Hayem) et nous ajouterons profondément altérés dans leur structure intime (*perte plus ou moins absolue de leur altérabilité spontanée spécifique*

1. Une erreur s'est glissée dans le compte rendu de la séance. Au lieu de « on fait dissoudre du bichlorure de mercure à saturation dans 40 grammes d'alcool absolu, » c'est 20 grammes qu'il faut lire. Cette distinction est capitale car les granulations sont mieux et plus rapidement fixées avec cette dernière proportion.

et de leur tendanee à se grouper en amas en dehors de certains liquides propres à leur numération).

Ces caractères sont *constants*, ils sont de plus *persistants dans les formes chroniques* et toujours plus ou moins durables dans les autres formes : certains d'entre eux (réaction normoblastique) peuvent se retrouver eucore longtemps après la guérison apparente et alors que les réactions du milieu sanguin semblent se produire dans les conditions normales [1].

A titre *accessoire* et *inconstant* nous signalerons :

1° Une leucocytose légère de 10 à 25 000 éléments avec accroissement du nombre des éosinophiles ordinaires (série myélogène) et surtout des lymphocytes (série lymphogène). La proportion de ces derniers est constamment exagérée et si nous ne la faisons pas rentrer dans les caractères fondamentaux, c'est qu'elle se rencontre dans toutes les éruptions purpuriques. Mais il existe *une réaction lymphoïde au moins aussi importante que la réaction myéloïde* et ayant nécessairement comme cette dernière une finalité spéciale ;

2° Présence fréquente, mais non nécessaire dans le sang pur d'un réticulum appartenant soit à la variété n° 2 d'Hayem (à grosses fibrilles écartées) qui reste parfois incomplet ; — soit à la variété n° 3 (à petites fibrilles rapprochées) ;

3° Opposition entre N (nombre de globules rouges) pouvant être très élevé, et la valeur de G (valeur globulaire) plus ou moins forte, indice d'une anémie plus ou moins intense. Cette dernière dans les formes aiguës peut atteindre un degré élevé et la présence des pseudo-parasites d'Hayem dans le sang pur et dans les préparations desséchées atteint parfois une proportion considérable.

Nécessairement de pareilles altérations varient avec le degré de la lésion et l'évolution de la maladie. Suivant que l'affection se présente à l'état chronique, aiguë ou subaiguë, ces modifications vont être définitives ou temporaires, discrètes ou abondantes. Elles peuvent encore se modifier

1. Remarquons toutefois que dans les formes aiguës et éphémères, la réaction myéloïde peut n'apparaître que pendant la période des accidents hémorragiques. Après la disparition de ces derniers, elle disparaît rapidement et l'on peut ne plus constater dans le sang d'éléments de la moelle osseuse, ou seulement y retrouver quelques myélocytes.

sous l'influence d'états morbides étrangers aux purpuras. Alors même cette formule reste invariable et les changements de détail qu'elle peut subir n'entraînent aucune altération fondamentale dans son absolutisme. C'est cette formule encore qui détermine la caractéristique de chacune des sous-variétés des purpuras et qui, parallèlement à la marche de l'affection, mieux qu'elle encore, les range définitivement dans les catégories chroniques, aiguës ou subaiguës plus ou moins prolongées. Toute éruption pétéchiale avec ou sans hémorragies qui ne la réalise pas ne saurait rentrer dans le cadre des purpuras vrais. C'est ce qu'avait pressenti Werlhoff lorsqu'il classait à part le morbus maculosus. C'est ce que vont nous démontrer les observations qui suivent. On y reconnaît :

a) *Une forme chronique* dont la durée est indéfinie et qui paraît pouvoir persister pendant toute la vie. Elle apparaît, dès le jeune âge, avec les mêmes caractères qu'elle conservera plus tard ; sa formule *spécifique* est invariable, à l'intensité près, à quelque moment que l'examen soit pratiqué ;

b) *Une forme aiguë* remarquable par la violence des symptômes et aussi par l'intensité des lésions sanguines. Elle peut guérir rapidement. La formule anatomo-sanguine varie d'intensité avec les symptômes objectifs ;

c) *Une forme subaiguë prolongée* dont les caractères sont identiques à ceux de la forme chronique. Elle est parfois lente à guérir.

d) *Des formes subaiguës légères* qui ne sont peut-être qu'un épisode de la variété précédente, mais qui paraissent n'être qu'une manifestation toxémique avortée. Leur évolution est rapide. Ce sont des formes *à poussées éphémères*[1].

A) Forme chronique d'emblée.

Observation I. — *Purpura vrai chronique avec manifestations hémorragiques multiples (maladie de Werlhoff chronique). Anémie chronique. Réactions myéloïde et lymphoïde constantes.*

Nous donnons très résumée la première partie de cette observation

1. L'étude clinique détaillée de ces formes et des suivantes paraîtra sous peu dans les *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie.*

qui a été publiée dans les Bulletins et Mémoires de la *Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 17 mars 1899.

Oll... Marie, âgée de 21 ans, entre le 16 août 1898, hôpital civil de Brest, salle Sainte-Anne, lit n° 40. Rien à signaler dans les antécédents héréditaires ou personnels. Réglée à 19 ans toujours très *abondamment* pendant 15 jours chaque fois. *Épistaxis* depuis l'âge de 12 ans. *Prurigo diathésique* depuis son enfance. Parfois *petites poussées de taches rouges* sur le corps : jamais d'hémoptysies, jamais d'hémarthroses. Ecchymoses faciles. Misères physiologiques et quelques stigmates d'alcoolisme.

Fille très anémiée depuis sa dernière perte, mais bien constituée. Épistaxis 2 à 3 fois par semaine. Signes d'anémie au cœur et dans les vaisseaux du cou. Les appareils fonctionnent bien. Le 8 octobre, le sujet fit, dans le service, un érysipèle de la face qui dura jusqu'au 15 octobre. La malade resta dans le service jusqu'au 23 décembre et pendant son séjour présenta des épistaxis, des ecchymoses et de légères poussées de taches purpuriques. Les règles profuses duraient 8 à 10 jours. Pendant les poussées ou à l'occasion des règles le sujet présentait des signes d'anémie accentuée qui s'amendait dans leur intervalle. Le traitement ordonné consista en 2 grammes de chlorure de calcium par jour jusqu'au 14 novembre et à partir de ce moment en 2 cuillerées à soupe par jour de moelle des os fraîche. Le 12 décembre on remplaça ce traitement par 18 grammes par jour d'extrait hépatique de Moncour : l'extrait fut continué jusqu'au 20 décembre. L'examen des yeux pratiqué par le Dr Aubineau ne révéla aucune altération du milieu ou du fond de l'œil. L'examen des narines par le Dr Bonain montra des dilatations veineuses au niveau du cartilage de la cloison dont la rupture déterminait des hémorragies qui n'étaient arrêtées que par des galvanisations au thermo-cautère. Nous renvoyons pour l'*examen des urines* et pour l'*examen du suc gastrique* au texte de la communication.

Année 1899. — Depuis cette époque le sujet fit de fréquentes apparitions à l'hôpital pendant toute la durée de l'année 1899. A chaque fois elle y entrait avec des symptômes d'anémie très marqués, des éruptions purpuriques fort discrètes, mais surtout des époques très abondantes. Les grands appareils, du reste, fonctionnaient toujours normalement. Le repos amenait une amélioration notable et rapide. Le 24 janvier 1899 le sujet se représente à l'hôpital avec une formidable épistaxis qui dure depuis 4 heures et qui nécessite un tamponnement et la cautérisation d'une petite plaie intranasale. Elle rentre dans le service à la fin du mois de janvier : elle est couverte de lésions de grattage, son prurigo a augmenté pendant son absence. Elle a eu une petite poussée de taches purpuriques. Les règles n'ont pas reparu depuis sa sortie de l'hôpital. Examen du sang le lundi 30 janvier et le mercredi 1er février.

12 septembre. — La malade revient consulter. Elle n'a pas eu d'hé-

morragie depuis le 10 janvier 1899. Pendant les mois de juillet et août, elle était restée dans sa famille et n'avait éprouvé aucune fatigue. Les époques s'étaient reproduites régulièrement mais abondamment chaque fois. Mais l'ablation d'une dent, faite au mois de mai, s'accompagna d'une abondante hémorragie qui dura 8 jours. Les dernières règles datent du vendredi 8 septembre : le sujet perd abondamment du sang mélangé de caillots. Depuis cette perte l'affaiblissement est extrême : la face et les muqueuses sont pâles. Le prurigo est intense. En somme l'aspect du sujet est sensiblement le même que lors de sa première entrée à l'hôpital. En outre, elle accuse des douleurs dans le ventre et dans le dos qui sont d'apparition récente. 10e examen du sang : traitement par la liqueur de Fowler et le chlorure de calcium.

30 septembre. — Les règles ont cessé le 22 septembre : le sujet est très pâle, les muqueuses sont décolorées, il éprouve une fatigue extrême. Il n'y a pas eu de poussée de purpura, mais les règles ont fait leur réapparition depuis le 29 septembre au soir : 11e examen de sang le 27 septembre 1899.

15 novembre. — La malade est entrée à l'hôpital le 13 novembre, très affaiblie parce qu'elle perdait depuis le 4 novembre. Pendant 8 jours les règles ont été très abondantes; elles ont diminué depuis son entrée, le sang perdu est liquide et ne renferme pas de caillots. Depuis 3 semaines il n'y a pas eu d'éruptions purpuriques sur la peau. Le sujet se plaint de souffrir du ventre et des reins. L'appétit est bon, les selles sont irrégulières et ne se produisent que tous les 2 jours. On constate toujours la présence de souffles dans les vaisseaux du cou et au cœur. Il n'y a pas eu d'autres manifestations hémorragiques. Il semble s'être produit de l'amaigrissement depuis un mois. Les poumons fonctionnent bien : il n'y a pas d'anhélation. Le sommeil est bon.

16 novembre. — Les règles ont reparu très abondantes, la malade est très affaiblie. Traitement : chlorure de calcium, 2 grammes.

22 novembre. — Les règles diminuent. Examen de sang sec.

24 novembre. — La malade ne perd plus. Son appétit est resté excellent. La face redevient plus rosée. Elle peut se lever dans la salle.

Décembre. — A partir du 13, le sujet peut se lever et se promener. Elle reste toujours pâle. Elle quitte l'hôpital le 20 décembre 1899. Pendant toute cette période une série d'examens de sang sec coloré sur lames a été pratiqué.

Année 1900. — *15 janvier.* — Le sujet rentre à l'hôpital. Oll... vient d'avoir une très forte perte, elle est pâle, décolorée, les muqueuses sont blanches. La langue est bonne, l'haleine est fétide, le ventre est douloureux dans toute son étendue sans qu'on sente ni le foie ni la rate. Les règles persistent depuis 8 jours, composées de caillots et de sang liquide. Au moment de son entrée elle perd encore, le sang est d'un rose sale. Il existe des souffles à tous les orifices du cœur. Les poumons auscultés en avant sont sains. A l'heure actuelle il n'y a pas

d'éruption purpurique sur le corps mais avant la perte actuelle une éruption discrète s'est montrée autour du cou et des seins. Les conjonctives sont bleutées. La constipation est opiniâtre. Examen complet du sang.

22 janvier. — Par le repos et le lait, la malade se recolore, elle a faim et veut quitter l'hôpital. Examen de sang sec.

27 avril. — La malade revient consulter. Elle se trouve en excellent état. Après sa sortie de l'hôpital elle est restée un mois à la campagne, à Plouguerneau. Les forces sont revenues peu à peu. Au mois de mars s'est produite une petite poussée de taches purpuriques peu nombreuses et ayant duré fort peu de temps. Les règles, toujours très abondantes, reviennent 2 fois par mois durant 8 à 10 jours chaque fois. Dans l'intervalle le sujet a des pertes blanches. Il n'y a pas eu d'autres phénomènes hémorragiques mais des ecchymoses se produisent facilement au moindre choc. L'appétit est excellent, les joues sont légèrement colorées.

11 mai. — État de santé excellent. Malade rosée, forte, a présenté cependant une poussée de purpura sur la partie latérale gauche du cou sous forme d'un pointillé très petit formant une traînée qui persiste encore.

31 mai. — État toujours bon. Les pertes n'ont pas reparu depuis le mois dernier. La poussée de purpura a complètement disparu. Les souffles extra-cardiaques existent encore quoique plus faibles. Encore du thrill dans les vaisseaux du cou. Le sujet se repose depuis son retour de la campagne.

1er août. — Pas de poussée de purpura. Oll... a passé de nouveau 5 semaines à la campagne. Elle est revenue à Brest depuis le 15 juillet : le 17, perte utérine très abondante. composée de caillots et de sang rouge. Le sujet se sent faible, a pâli depuis cette perte. Elle était rosée auparavant. Cette perte s'est accompagnée de douleurs de ventre (fausse couche?). Les 2 mois précédents les époques n'étaient pas apparues.

28 septembre. — Elle rentre à l'hôpital, salle Sainte-Anne, n° 10, pour une forte perte. Elle ne présente pas de taches de purpura. Le prurigo a disparu depuis le mois d'août 1900. Mêmes signes généraux et locaux : thrill, souffle extra-cardiaque de la base du cœur. Poumons sains. Le foie et la rate ne sont pas accessibles. Le sujet se plaint de douleurs dans le plein des membres, en particulier dans le bras droit et dans l'épaule droite. La région lombaire est spontanément douloureuse. L'appétit est bon, les digestions faciles, mais il existe une constipation opiniâtre.

12 octobre 1900. — La perte utérine s'est prolongée jusqu'au 7 ou 8 octobre. Elle durait depuis le 8 septembre. Elle a cessé 2 ou 3 jours puis a recommencé quelques jours après. Actuellement il y a une certaine tendance à la diminution.

19 octobre 1900. — Elle part aujourd'hui de l'hôpital. Elle ne perd plus de sang. Pas d'éruption sur la peau. Elle se sent forte, l'appétit est excellent. Les signes d'anémie persistent toujours.

7 novembre 1900. — Le sujet s'est marié le 22 octobre dernier. Les règles sont revenues peu de temps après toujours très abondantes, plus abondantes qu'à l'hôpital. Elles sont terminées depuis 2 jours. Elle est toujours pâle, mais n'a pas eu de poussée de purpura.

Depuis cette époque le sujet ne s'est plus représenté à l'hôpital et malgré nos recherches nous n'avons pu la retrouver.

EXAMENS SUCCESSIFS DU SANG. — NUMÉRATIONS PAR MILLIM. CUBE DE SANG.

N°s	Dates	N	R	G	B	H	Rn
1	25 septembre 1898.	3658000	1477537	0,40	7750	71000	194
2	10 octobre 1898 . .	4526000	1477537	0,33	24056	155000	70
3	24 octobre 1898 . .	4712000	2216306	0,47	10850	62000	36
4	7 novembre 1898.	5518000	2955075	0,53	13030	124000	54
5	14 novembre 1898.	4991000	2216306	0,44	8959	»	30
6	2 décembre 1898 .	4309000	2955075	0,68	10850	93000	13
7	12 décembre 1898 .	5363000	2216306	0,41	12710	108500	7
8	19 décembre 1898 .	4929000	2955075	0,59	17670	155000	0
9	1er février 1899. . .	4464000	2955075	0,62	17050	186000	14
10	13 septembre 1899.	3534000	1773043	0,50	11470	77500	0
11	27 septembre 1899.	3379000	1266460	0,37	15810	111600	17
12	25 octobre 1899 . .	4340000	1444204	0,33	12400	105400	10
13	16 novembre 1899.	3309000	1583075	0,47	10540	204600	8
14	13 décembre 1899.	5363000	2216306	0,41	14880	186000	13
15	18 janvier 1900 . .	2194000	738769	0,33	13950	217000	90
16	27 avril 1900. . . .	6324000	2216306	0,35	10230	151900	0
17	31 mai 1900. . . .	3921000	2216306	0,56	13950	127100	0
18	1er août 1900. . . .	2697000	1266460	0,55	11431	90000	115
19	1er octobre 1900 . .	3937000	1266460	0,33	13330	171600	0
20	7 novembre 1900.	3720000	1662229	0,44	12090	86800	10

EXAMEN DE SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — Trente examens de sang sec ont été pratiqués. Nous donnons ci-joint le pourcentage de huit numérations de globules blancs pratiquées aux diverses périodes de l'observation.

26 septembre 1898. = Sur 400.

	p. 10
Polynucl. neutrophiles. .	60,00
— éosinophiles . .	8,75
Mastzellen.	0,75
Mononucléaires clairs . .	23,00
Myélocytes neutrophiles .	1,25
— éosinophiles .	0,50

13 décembre 1899. — Sur 300.

	p. 100
Polynucl. neutrophiles. .	70,00
— éosinophiles. .	8,33
Mononucléaires clairs . .	8,00
Lymphocytes	13,66

27 septembre 1899. — Sur 400.

	p. 100
Polynucl. neutrophiles. .	72,00
— éosinophiles. .	4,50
Mastzellen.	0,50
Lymphocytes	9,25
Mononucléaires clairs . .	11,00
Myélocytes neutrophiles .	4,50
— éosinophiles .	0,50

27 avril 1900. — Sur 300.

	p. 100
Polynucl. neutrophiles. .	72,66
— éosinophiles. .	4,66
Lymphocytes	15,00
Mononucléaires clairs . .	8,33
Mastzellen.	0,00
Basophiles.	0,00
Myélocytes neutrophiles .	0,00
— éosinophiles .	0,33

11 mai 1900. — Sur 400.
Pas de numération.
Petite poussée de purpura.
1 rouge nucléé sur 4 préparations.

	p. 100
Polynucl. neutrophiles. .	81,33
— éosinophiles. .	4,00
Lymphocytes	4,33
Mononucléaires clairs . .	10,00
Mastzellen.	0,33
Myélocytes neutrophiles .	0,00
— éosinophiles .	0,00
— basophiles . .	0,00

18 janvier 1900. — Sur 400.

	p. 100
Polynucl. neutrophiles. .	74,25
— éosinophiles. .	10,50
Lymphocytes	6,25
Mononucléaires clairs . .	4,75
Myélocytes neutrophiles .	3,00
— éosinophiles .	0,75

1er août 1900. — Sur 300.
Rn = 115 par millim. cube.

	p. 100
Polynucl. neutrophiles. .	58,00
= éosinophiles. .	8,66
Lymphocytes	11,33
Mononucléaires clairs . .	21,00
Myélocytes éosinophiles .	0,33
— neutrophiles .	0,67

7 novembre 1900. — Sur 400.

	p. 100
Polynucl. neutrophiles. .	61,50
— éosinophiles. .	4,00
Lymphocytes	8,75
Mononucléaires clairs . .	22,50
Myélocytes neutrophiles .	0,50
— éosinophiles .	0,75

On trouvera dans la communication citée le résultat des premiers examens de sang sec. Nous allons résumer les principaux caractères des divers éléments du sang sur nos diverses préparations.

A. D'une façon générale, au moment des poussées de réaction myéloïde, *les hématies* présentent des volumes très variables et sont en poikilocytose légère. On y trouve un nombre relativement considérable de globules rouges à noyaux, le plus grand nombre appartenant à la variété des normoblastes d'Ehrlich, un certain nombre à la variété des mégaloblastes. Sur certaines préparations les hématies sont très irrégulières : on en voit de très petites à côté de globules géants. Un grand

nombre se présente avec un centre non coloré ou muni d'un renflement en forme de bouton. Poikilocytose manifeste, aspect de pseudo-parasites (Hayem) nombreux. Les normoblastes ont un noyau à chromatine serrée et radiée. Nous n'avons pas trouvé de karyokinèse. Parfois les noyaux sont doubles ou multiples. Les hématoblastes sont peu nombreux, en général volumineux, mais ce dernier caractère est surtout appréciable dans le liquide des numérations.

Les leucocytes. A côté des neutrophiles normaux à grains très serrés on trouve un nombre anormal d'éosinophiles. Les lymphocytes sont nombreux, parfois leur nombre est très supérieur à la normale : on en trouve un grand nombre appartenant à la variété des lymphocytes à protoplasma coloré décrite par le professeur Hayem. Les mononucléaires ont leurs caractères normaux. On y trouve enfin constamment des myélocytes reconnaissables à leur noyau unique, ressortissant le plus ordinairement à la variété dite neutrophile, plus rarement éosinophile. Leur nombre est d'une façon générale restreint (au maximum 2 à 3 p. 100).

B. En dehors des poussées normoblastiques, le sang tend à se rapprocher de la normale : les hématies sont plus régulières de forme, de coloration. Jamais du reste nous n'avons trouvé de polychromatophilie à quelque moment que fût pratiqué l'examen. Les hématoblastes sont plus nombreux, ils sont encore volumineux.

Les leucocytes éosinophiles sont toujours plus nombreux que normalement, ainsi que les lymphocytes. Même alors que les cellules rouges n'ont pas essaimé dans la circulation on peut rencontrer des myélocytes neutrophiles, ils sont encore plus rares que dans le cas de réaction myéloïde franche.

Examen du sérum. — Nous renvoyons également à notre première communication pour l'examen des premiers sérums. Rappelons que l'épreuve préconisée par MM. Gilbert et Weill du sérum recueilli sur de l'extrait de foie ne nous a pas donné de résultat positif et qu'une goutte de sérum bientôt résorbée fut la seule tendance marquée à la séparation (*l. c.* 10e examen). Pendant toute cette période aussi l'absence de rétraction du caillot fut constante sauf lors de l'érysipèle qui s'accompagna d'une poussée d'hématoblastes avec tendance faible à la transsudation (XIII gouttes).

Le nombre d'examens de sérum pratiqués a été de 27. La plus grande partie n'a pas donné lieu à de la transsudation et nous renvoyons aux premiers examens pour leurs caractères généraux. Quelques-uns ont présenté des caractères spéciaux qui méritent d'être signalés.

Examen du sérum du 30 janvier 1899. — *Séparation et coagulation du sérum*. — Le sang s'écoule en 5 minutes. Sa coloration est rosée. Coagulation retardée 15 à 20 minutes. Après une demi-heure d'attente, le coagulum se sépare en deux parties; une inférieure cruorique, une supérieure liquide d'aspect blanchâtre qui ne tarde pas à se prendre en

gelée. Le tout est abandonné à lui-même. Après 24 heures, l'aspect est resté le même : la partie inférieure représente un caillot rouge de coloration un peu plus sombre tout à fait en bas. Ce caillot occupe les 2/3 de l'éprouvette. Le caillot séreux occupe le 1/3 supérieur; il est opaque et blanchâtre. *Examen microscopique*. Cette gelée est difficile à dissocier. Au microscope elle est constituée par des granulations, les unes amorphes, les autres arrondies nettement et donnant l'aspect d'hématies naines qui auraient perdu leur hémoglobine. Par l'aspiration on retire de la gelée un liquide très clair, devenant ambré par le mélange d'une petite quantité de sang. Volume 1 centimètre cube. Réaction alcaline. Examen spectroscopique, raie de l'oxyhémoglobine réduite, léger assombrissement de la partie droite du spectre sans réaction de Gmelin.

Examen du sérum du 1er février 1899. — Le sang est pris en 10 minutes, la coagulation se produit en 15 minutes. Après 10 minutes d'attente, on voit à la partie supérieure sourdre très rapidement un sérum légèrement opaque qui tend à s'éclaircir et à se prendre en gelée au bout de dix autres minutes. Le sérum occupe le 1/5 supérieur de l'éprouvette. Il augmente peu à peu et après une 1/2 heure occupe le 1/4 de la hauteur. Après 1 h. 1/2 la gelée occupe la moitié de la hauteur. Après 24 heures l'état reste stationnaire. Examen après 48 heures : la gelée est très épaisse formant une sorte de couenne creuse emprisonnant un liquide clair comme de l'eau. Au microscope ce dernier présente des granulations polymorphes des globules rouges mûriformes ou non altérés, et des leucocytes (coloré à l'eau iodo-iodurée forte). La gelée examinée au microscope après coloration à l'eau iodo-iodurée se montre constituée par une matière amorphe, granuleuse. La quantité de liquide est de 1 centimètre cube, elle est ambrée par mélange du sang par l'opération. Réaction alcaline. Ex. spectr. : 2 grosses raies d'oxyhémoglobine. Pas de réaction de Gmelin.

Examen du sérum du 1er aout 1900. — Le sang est recueilli sur 1 centimètre cube de solution de chlorure de calcium à 1/30. Le sang se dépose au fond du tube et forme un coagulum après 1 heure d'attente. Il est surmonté par une couche de liquide d'environ 2 centimètres cubes d'abord fortement mélangée d'hématies, s'éclaircissant ensuite. Ce sérum, abandonné à lui-même, s'est pris au bout de dix jours en une gelée rouge moins consistante que le caillot précédent.

Le sérum témoin n'a pas séparé.

EXAMEN DU SANG MIS EN PRÉSENCE DU CHLORURE DE CALCIUM PUR DÉLIQUESCENT

1) *1er octobre 1900*. — L'éprouvette est à moitié remplie de chlorure de calcium, le sang est recueilli dessus. La coagulation s'effectue dans le temps normal. Il ne se produit pas de séparation. Le 5 octobre : caillot deliquescent, le chlorure de calcium présente une légère teinte rosée.

2) *5 octobre.* — Éprouvette remplie au 1/3 de chlorure de calcium, le sang est recueilli au-dessus. La coagulation est normale. Au bout de 3/4 d'heure, le fond de l'éprouvette présente une teinte plus pâle provenant probablement de la fonte des cristaux. On voit en outre sur un côté apparaître une partie transparente qui paraît être du sérum en voie de séparation. Elle tend à empiéter sur la ligne médiane et le caillot a tendance à laisser transsuder une partie supérieure liquide. Après 6 heures, l'ensemble comprend 3 parties; une inférieure blanchâtre, représentant le chlorure de calcium liquéfié; une partie intermédiaire formant un caillot; une supérieure se subdivisant en une portion liquide bourbeuse et fortement rosée surmontée d'une partie caillebottée. Après 22 heures, le liquide s'est resorbé et l'ensemble est formé de 2 parties superposées; une inférieure représentant le chlorure de calcium liquéfié, une supérieure représentant le caillot.

3) *19 octobre.* — Prise et coagulation normales; caillot rouge en haut, rouge brun au niveau du contact avec le chlorure de calcium. Après 20 minutes tendance à la séparation qui s'annonce par une teinte plus claire sur les bords à la partie moyenne. Après 6 h. 1/2 on trouve un sérum peu abondant, fortement coloré en rose clair occupant la région intermédiaire au caillot et au chlorure de calcium. L'aspect de la coagulation est la suivante : elle comprend 3 zones : une inférieure d'un gris sale avec un peu de liquide louche, formée de sang coagulé et de chlorure de calcium en partie déliquescent; une intermédiaire représentée par un liquide d'un rouge sombre, *le sérum;* une supérieure formée par le sang coagulé et représentant un cylindre plein excavé sur sa face supérieure et d'un rouge plus clair.

Sang témoin : Il ne s'est pas produit de séparation.

Le 13 septembre 1899. — Tendance à la séparation : environ 20 gouttes de sérum sous l'aspect d'une mince lame sur une face du caillot. Ce sérum est trouble : il se résorbe en 96 heures.

Examen de sang pur dans la cellule à rigole. — D'une façon générale les hématies se présentent sous la forme de petits îlots et de petites piles interceptant des lacs et surtout des mers plasmatiques assez larges. Les hématies sont plus ou moins colorées suivant le degré de l'anémie. On peut trouver des pseudo-parasites de la 3e variété d'Hayem. Les hématoblastes en amas ou isolés existent en plus ou moins grand nombre, ils sont le plus souvent gros (surtout dans les examens répondant aux poussées hémorragiques). On trouve un nombre toujours assez considérable de leucocytes de toutes les formes parfois très granuleux. Assez rapidement on voit apparaître le plus souvent un réticulum répondant à la 2e et le plus rarement à la 3e variété.

L'importance de cette observation est fondamentale en ce qui concerne l'histoire anatomo-clinique des purpuras. Si la forme aiguë que nous allons étudier tout à l'heure va

nous montrer la mise en branle brutale des organes hématopoiétiques momentanément ébranlés jusque dans leurs racines les plus profondes, cette variété jette une lumière plus vive sur la nature intime de cette sorte d'affection. Cliniquement, l'évolution presque silencieuse de symptômes à peine marqués, se bornant à une éruption le plus ordinairement très discrète, pouvant même passer inaperçue ou être rattachée à toute autre cause (piqûres de puces, par exemple); la constance et la persistance d'accidents hémorrhagiques qui pour n'être pas mortels deviennent dangereux par leur répétition, caractérisent bien une affection chronique d'emblée, ayant un retentissement considérable sur l'état général dans lequel ils entretiennent une anémie profonde et presque irrémédiable. Histologiquement les altérations du sang présentent un tableau sensiblement analogue, consistant en modifications intenses de la formule sanguine : absence constante et absolue de la transsudation du sérum; présence constante d'éléments figurés anormaux traduisant la réaction morbide des organes hématopoiétiques; altérations persistantes dans le nombre, la forme et la teneur en hémoglobine des cellules normales. On assiste par instants à des poussées plus aiguës, précisant davantage la formule anatomo-sanguine pathologique; mais jamais le sang ne reprend ses caractères ordinaires et toujours son adultération est en rapport avec les troubles des organes à réaction myéloïde et plus particulièrement de la moelle osseuse. Les altérations sanguines et les manifestations hémorrhagiques marchent parallèlement, et l'on remarquera que c'est précisément à la sortie du sujet de l'hôpital que les modifications du sang sont les plus profondes comme aussi sont plus marqués les phénomènes cliniques. D'ailleurs si le repos arrive jusqu'à un certain point à modifier cet état de choses, si alors on assiste au minimum des manifestations purpuriques, l'équilibre si péniblement atteint reste instable, et le moindre choc détruisant l'harmonie à grand'peine obtenue, on voit reparaître dans le sang la formule pathologique caractéristique. En somme la réaction des organes hématopoiétiques est constante et pour rester

parfois latente, elle n'en est pas moins toujours prête à se manifester, essaimant à la moindre alerte dans la circulation des éléments en voie d'évolution, impropres par conséquent, au moins jusqu'à un certain point, à assurer les fonctions de l'hématose dans le sens le plus large du mot, mais dont l'arrivée est nécessitée par la destruction rapide et l'usure prématurée des éléments figurés ordinaires. Cela est si vrai que non seulement les cellules issues de la série myélogène pénètrent dans la circulation, mais que l'on voit parallèlement réagir les organes de la série lymphogène : le nombre des lymphocytes toujours très supérieur à la normale est bien l'indice de l'intense réaction embryonnaire des organes hématopoiétiques, soit que ces cellules aient pour destination d'amener la reproduction des mononucléaires clairs remplissant le rôle de macrophages; soit encore, si l'on admet la théorie d'Ouskow, qu'elles contribuent dans une certaine mesure à l'élaboration des leucocytes neutrophiles et éosinophiles d'Ehrlich. Enfin, l'adultération du sang est si profonde, que l'on ne voit plus se produire sous l'influence d'une infection grave (érysipèle) les réactions normales que les travaux du professeur Hayem nous a appris à connaître. C'est ainsi que la réaction hématoblastique reste ébauchée et intempestive, atteignant à peine 155 000 éléments au plus fort de la maladie pour retomber bientôt après à 62 000, précisement au moment où elle aurait dû atteindre son maximum. Et pourtant l'infection fut intense comme le prouvent l'augmentation brusque du nombre des globules blancs et l'apparition dans le sang pur d'un reticulum n° 1 (à grosses fibrilles serrées caractéristiques des états phlegmasiques francs). Malgré tout, cette poussée fut impuissante à rétablir l'équilibre hématoblastique normal, les cellules rouges pour être moins abondantes n'en persistèrent pas moins à circuler, et le caillot ne manifesta qu'une tendance très restreinte à la rétraction, ne laissant transsuder qu'une quantité de sérum si petite qu'elle ne put servir à la recherche des réactions ordinaires.

Enfin, l'impuissance de la médication est une preuve nouvelle du trouble intense de fonctionnement des appareils

sanguiformateurs. De tous les médicaments que nous avons essayés, seul le repos a paru donner quelques résultats notables. On doit un pareil état à la cause persistante qui entretient l'anémie et l'infection du milieu sanguin : la misère constante dans laquelle vécut le sujet, les conditions anti-hygiéniques dans lesquelles elle s'est développée, et surtout l'alimentation insuffisante et grossière font de pareilles maladies des états secondaires aux altérations profondes du tube digestif. Nous voyons dans ces derniers le résultat d'une auto-intoxication constante dont l'examen histologique des tuniques de l'intestin grêle et du gros intestin nous donneront le secret. On sait mieux depuis les recherches de Dominici que le tractus intestinal n'est en partie qu'un vaste appareil sanguiformateur. On conçoit donc aisément qu'impressionné désavantageusement et constamment par les toxines élaborées à la surface de la muqueuse digestive, cet appareil s'adultère, ne livre au sang circulant que des éléments mal élaborés et laisse passer des poisons qui s'en vont compromettre le milieu sanguin et nécessiter d'autre part la mise en jeu de tous les appareils de l'hématopoièse.

Obs. II. — *Purpura vrai chronique (Maladie de Werhloff) à manifestations hémorragiques. Réactions myéloïdes et lymphoïdes dans le sang. Anémie chronique.*

Le nommé H. Pierre, âgé de 61 ans, vient consulter le 16 juin 1899, à l'hôpital civil de Brest, pour un saignement des gencives, durant depuis 4 jours.

Il raconte qu'étant enfant il saignait facilement du nez pendant 1 ou 2 heures de temps. L'avulsion d'une dent de lait, ou la moindre écorchure était le prétexte d'une longue hémorragie. Il a été soldat en Afrique dans les 3 provinces, il a eu des fièvres et la dysenterie. En 1875, à la suite de l'avulsion d'une dent, hémorragie gingivale pour laquelle il est resté 13 jours à l'hôpital militaire. En 1880, faisant partie de la police de Brest, il reçut un fort coup en arrière de l'oreille qui saigna 5 à 6 jours. En 1888, nouvelle avulsion d'une dent suivie d'une hémorragie persistant 5 à 6 jours. Du reste, il saigne toujours un peu des gencives. Cette fois-ci il saigne depuis 3 jours sans qu'aucune cause puisse être invoquée pour expliquer l'hémorragie : celle-ci est assez forte pour qu'en une demi-heure, le sujet remplisse de sang une large compresse.

Il n'a jamais eu d'autre maladie qu'une blennorrhagie pendant son service militaire. En 1887, il fut atteint de douleurs sciatiques doubles.

Il a des enfants qui sont bien portants : 2 filles et 2 garçons. Il a perdu un fils pendant l'expédition de Madagascar.

Actuellement, homme assez vigoureux, à thorax bien développé, présentant un certain nombre de nævi flammei, *mais pas d'éruption purpurique.*

Il existe, en avant de l'épaule droite, une ecchymose d'aspect jaunâtre remontant à une huitaine de jours.

La dentition est très mauvaise, les gencives fongueuses. la bouche remplie de sang. Le visage est coloré. Il n'y a pas d'hémartrose, pas d'éruption purpurique. Il est sourd depuis le mois de mars dernier : l'oreille droite a présenté à cette époque un écoulement sanguin, l'oreille gauche un abcès. Le cœur et les poumons fonctionnent normalement. Pas de sang dans les urines. Il a présenté un peu de prurigo au niveau des bras pendant l'été dernier.

EXAMENS SUCCESSIFS DU SANG. — NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE DE SANG.

N = 4185000. B = 16120. R = 2955075. G = 0,72. Rn = 17.

H = nombreux, mais incomptables à cause des grumeaux de la préparation.

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 400.

Polynucléaires neutrophiles.	53,0 p. 100.
— éosinophiles.	4,5 —
Mastzellen.	0,75 —
Mononucléaires clairs.	32,00 —
Lymphocytes.	8,75 —
Myélocytes neutrophiles.	0,50 —
— basophiles	0,50 —

Hématies de moyen volume. Très rares globules rouges à noyau, certains d'entre eux ont un noyau bourgeonnant. Un grand nombre d'hématoblastes occupant l'interstice des hématies. Leucocytes : assez grand nombre d'éosinophiles, lymphocytes nombreux. Quelques myélocytes dont un certain nombre basophiles.

EXAMEN DE SÉRUM. — Prise et coagulation du sang en 15 minutes. Caillot d'un rouge sombre. Pas de séparation après 24 heures.

EXAMEN DE SANG PUR DANS LA CELLULE A RIGOLE. — Hématies en amas épais interceptant entre elles des lacs et des mers peu larges. Globules blancs assez abondants. Hématoblastes nombreux. Réticulum n° 2.

Les mêmes caractères généraux que nous avons étudiés dans l'observation précédente se retrouvent ici ; mais il nous faut insister maintenant sur un signe clinique d'une haute

valeur : c'est la constatation d'un prurigo à tendances plus ou moins définitives, à manifestations plus ou moins étendues existant à l'état chronique et généralisé chez le sujet de l'observation précédente, moins étendu mais tout aussi net chez le sujet de l'obs. IV. Ce syndrome nous permettra de caractériser mieux encore la nature des hématodermites que représentent ces purpuras. Il est l'indice du mauvais fonctionnement du tube digestif et depuis longtemps on considère ces éruptions comme le résultat de la tendance à l'élimination cutanée des poisons élaborés au niveau de la muqueuse du tube digestif. Elles sont, sur la peau, l'expression d'une intoxication générale profonde, comme dans le sang les altérations de la formule normale ordinaire. Pour ne pas exister dans tous les cas, leur importance n'en est pas moins considérable. Du reste, on les retrouvera souvent dans les antécédents des malades soigneusement interrogés. On sait aussi que bon nombre d'affections cutanées s'accompagnent de modifications légères dans le nombre des éléments du sang et que la dermatite de Duhring et les prurigos, par exemple, présentent une exagération dans le pourcentage des éosinophiles ordinaires. Il était intéressant de rapprocher cette constatation, due en partie aux travaux de Leredde, des modifications spécifiques qui caractérisent la formule sanguine des purpuras vrais. Quant au tableau clinique présenté par le présent malade, il est, toutes proportions gardées, identique au précédent : mêmes tendances aux phénomènes hémorragiques, même éruption purpurique si discrète qu'elle passe le plus souvent inaperçue du sujet, même état d'anémie légère mais persistante pourtant, bien plus sur la valeur globulaire que sur le nombre. Ici encore les mêmes causes obscures président à l'éclosion de l'affection dès les premiers âges de la vie. On est en droit d'invoquer une fois de plus la notion banale mais indiscutable de la misère physiologique compromettant l'évolution normale des appareils sanguiformateurs et du milieu antihygiénique. Pour qui connaît la façon dont en Bretagne sont élevés les enfants, cette notion prendra une importance capitale au point de vue de la genèse de cette variété de

purpura. Il s'agit donc encore ici d'une anémie spéciale par adultération sanguine d'origine intestinale, et c'est là un point de la question sur lequel nous aurons l'occasion de revenir.

B) Forme aiguë.

Obs. III[1]. — *Purpura vrai suraigu à marche rapide. Manifestations hémorragiques intenses. Réactions myéloïde et lymphoïde exagérées. Anémie intense.*

Lab... René, âgé de 9 ans, demeurant au Pont-de-Buis, près Châteaulin. Le père est vivant, bien portant, mère morte en couches il y a 4 ans. Un frère et une sœur bien portants. Lui-même n'a jamais été malade sauf il y a 2 ans où il fut pris d'accidents nerveux brusques consistant en un rétrécissement du champ visuel ne permettant que la vision droit devant lui avec phénomènes d'astasie-abasie. Ces accidents se dissipèrent d'eux-mêmes en quelques mois. A ce moment le fond d'œil dénotait une gêne circulatoire des deux papilles avec volume énorme des veines, mais pas de papillite, pas d'hémorragies visibles. L'enfant n'a pas eu de misères physiologiques et vivait dans d'excellentes conditions physiques.

Le 14 septembre 1902 on s'aperçut que l'enfant avait la peau absolument couverte de larges ecchymoses et de petites taches purpuriques : ces dernières l'emportaient de beaucoup en nombre, elles étaient noires, disséminées sur tout le corps ; l'entourage les attribua à des « taches d'encre ». 4 à 5 jours avant l'apparition de ces taches, l'enfant avait eu de légères épistaxis nocturnes. Le 16 septembre il fut vu par le Dr Baley pour la première fois ; on ne consultait M. Baley que pour l'éruption, l'enfant se sentant très bien portant par ailleurs. Le 17, apparut une forte épistaxis qui se reproduisit les 18, 19 et 20 septembre. En outre, l'enfant présenta à cette même époque des vomissements alimentaires de lait caillé et le 19, une hématémèse très probablement due à la régurgitation du sang de l'épistaxis dégluti par l'enfant. Également le 19 septembre se produisit une entérorragie. Les vomissements alimentaires étaient rebelles et l'enfant ne pouvait supporter qu'un peu de glace et d'eau. Il n'y avait pas de diarrhée mais des selles régulières. Les articulations étaient saines, il n'y avait pas d'œdème des jambes. nulle part de douleurs.

État actuel. — 24 septembre 1902. L'enfant est d'une pâleur jaunâtre. Il est couvert de taches purpuriques moins nombreuses, mais plus larges qu'au début. Elles sont aussi moins papuleuses et d'une

1. Nous ne saurions trop remercier notre ami le Dr Baley, de Châteaulin, qui nous a signalé ce cas intéressant et fourni tous les renseignements cliniques.

coloration violacée ; le centre de tous ces éléments est nettement blanchâtre, et l'ecchymose forme à leur niveau une sorte de couronne. La région des articulations est relativement dépourvue de taches. On constate en outre quelques larges ecchymoses aux bras, aux coudes, et sur le corps où elles sont inégalement distribuées. Il n'y a pas d'œdème des jambes, pas de fluxion articulaire. Les régions ganglionnaires sont normales. Les muqueuses sont blanches et décolorées. Les poumons sont sains, le cœur est petit, on trouve des souffles extra-cardiaques à tous les orifices ainsi que dans les vaisseaux du cou. Une épistaxis plus violente a nécessité un tamponnement de la narine droite le 19 septembre.

L'abdomen n'est pas ballonné, on ne constate pas d'hypertrophie du foie ni de la rate, la région splénique est couverte par la sonorité de l'estomac. Les testicules sont sains. Aujourd'hui même s'est produite une entérorragie d'environ 200 grammes de sang noir mélangé de matières arrondies.

Les yeux et les oreilles sont sains. la gorge est saine, la muqueuse buccale est décolorée. Il n'y a pas eu de fièvre ; les températures axillaires ont été le 19, de 36°,8 ; le 20, de 37°,8 ; actuellement, de 36°,8.

Les urines sont claires avec un reflet verdâtre, elles ne contiennent ni albumine, ni urobiline, ni pigment biliaire, le spectre est normal, pas d'hémoglobine.

La petite plaie pratiquée au doigt a saigné abondamment et on a eu quelque peine à arrêter l'hémorragie, le sang en séchant laisse des taches pâles qui virent bientôt au jaune. L'enfant n'a jamais présenté de tendance aux hémorragies ni aux ecchymoses.

Examen du sang (24 septembre 1902). — *Sérum*. — Le sang s'écoule rapidement en trois minutes, très fluide, très pâle, coagulation en 4 minutes 1/2. Le coagulum est d'un rose clair. Pas de séparation. L'hémoglobine se réduit dans les 3/4 inférieurs : le caillot rose clair en haut est d'un rouge sombre en bas. Après 8 jours il se rétracte de haut en bas et se dessèche ; la moitié inférieure est d'un rouge sombre, la moitié supérieure toujours très claire. A ce moment il est déliquescent et laisse échapper un sérum trouble lorsqu'on le détache des parois de l'éprouvette.

Examen du sang pur. — Dans la cellule à rigole. Hématies inégales, peu colorées, n'ayant pas de tendance à se former en îlots et ne constituant que des piles de trois à quatre éléments. Elles interceptent de petites mers plasmatiques dans lesquelles on constate un nombre anormal de globules blancs et de très rares hématoblastes. On constate la présence de pseudo-parasites (3e variété). Pas de réticulum même après 1 heure.

NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE.

N = 1736000. R = 1108153. G = 0,63. B = 24180. H = 141670.
Rn = 3246.

EXAMEN DE SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS.

19 septembre 1902. — Sur 800.	p. 100	*24 septembre 1902.* — Sur 800.	p. 100
Polynucl, neutrophiles	71,25	Polynucl. neutrophiles	40,5
— éosinophiles	2,25	— éosinophiles	10,5
Mastzellen	0,125	Lymphocytes	32,00
Lymphocytes	21,00	Mononucléaires clairs	8,00
Mononucléaires clairs	2,74	Mastzellen	0,125
Myélocytes neutrophiles	2,25	Myélocytes neutrophiles	7,00
— éosinophiles	0,25	— éosinophiles	2,00
— basophiles	0,125	Rouges nucléés	13,50
Rouges nucléés	2,625		

EXAMEN DU SANG SEC. — 1° *Hématies.* Elles sont de forme et de volume très variables. On trouve de petits globules, à côté d'autres très volumineux, qui sont des globules géants. On y trouve toutes les altérations de la poikilocytose : globules à un ou deux prolongements en fourche, en raquette, en forme de cornemuse, etc. En certains points des préparations. ces globules sont étirés, allongés, poussant des prolongements multiples, ou munis de prolongements effilés à l'extrémité de leur corps allongé, ce sont de pseudo-parasites d'Hayem surpris par la dessiccation. Quelques-uns ont un noyau également allongé dans le sens du grand axe. Sur certaines parties des préparations ces déformations frappent la plupart des globules. Ailleurs les globules d'ordinaire bien colorés ont un centre blanchâtre avec sertissure rosée, ou sont munies à leur centre décoloré d'un bouton teinté en rose par l'éosine. On constate la présence de très nombreux globules rouges à noyau de toutes les catégories : normoblastes. mégaloblastes, ces derniers relativement assez nombreux. Parmi les premiers, on ne constate pas de phénomènes de cinèse, mais très souvent les noyaux sont multiples (2 à 3) ou bourgeonnant. Leur coloration est également variable. Certains d'entre eux ont leur chromatine radiée et serrée, fortement colorée : parmi ces derniers quelques-uns semblent s'échapper du globule. Ce sont des globules rouges à noyau de formation ancienne. D'autres noyaux ont une coloration plus pâle, d'un bleu tendre avec chromatine condensée en quelques points de la cellule. Ce sont des hématies nucléées de formation récente. Un petit nombre de noyaux paraît en caryolyse. Il n'y a pas de polychromatophilie (crise normoblastique).

2° *Hématoblastes.* Ils sont très rares et sont altérés; le plus souvent isolés, ils sont gros ou se présentent comme allongés et étirés, constituant des sortes de pseudo-parasites d'une nouvelle variété.

3° *Leucocytes.* Polynucléaires neutrophiles diminués de nombre et même de volume sur certaines préparations. Leurs granulations violettes sont fines et serrées. Les éosinophiles sont notablement augmentés de nombre. Les mastzellen sont très rares.

On constate la présence d'un nombre déjà considérable de myélocytes appartenant surtout aux *myélocytes neutrophiles*. D'une façon générale leur volume est moyen, cependant de très volumineux se rencontrent. Quelques-uns représentent les cellules intermédiaires (à noyau cintré) entre le myélocyte jeune et le polynucléaire. Moins nombreux sont les *myélocytes éosinophiles*. Enfin sur les préparations colorées à l'éosine et méthylen-blau, on constate la présence de très rares éléments basophiles de Dominici.

Parmi les éléments de la *série lymphogène*, les mononucléaires clairs sont diminués de nombre. Il existe une poussée de *lymphocytes* la plupart à noyau fortement coloré, parfois légèrement cintré avec petite atmosphère protoplasmique, d'autres plus larges, plus pâles. Quelques-uns seulement appartiennent à la variété à protoplasma coloré d'Hayem.

La même description s'applique aux deux examens à l'intensité près.

19 octobre 1902. — Enfant encore un peu jaune, mais les muqueuses sont moins colorées et n'ont plus l'aspect blafard du premier examen. On trouve à peine à l'examen quelques très rares petits ganglions roulant sous le doigt à la partie inférieure des régions rétro-cervicales et dans les aines. L'abdomen est plat et bien conformé, il n'y a pas de clapotement stomacal et l'on ne perçoit ni le foie ni la rate. A la percussion les deux organes ont des dimensions absolument normales. L'enfant tousse depuis quelques jours sans que les poumons renferment de râles. On trouve encore au cœur des souffles extra-cardiaques, mais on ne constate pas de thrill dans les vaisseaux du cou : pas de souffle à ce niveau à l'auscultation par l'oreille. L'enfant mange assez bien, dort bien et va bien à la selle. Il ne présente plus aucune tache de purpura sur le corps, les saignements de nez ont disparu depuis le 4 octobre environ ; deux jours auparavant il avait eu une épistaxis durant de 7 heures du matin à 4 heures du soir, suivie de violents maux de tête. Le lendemain, nouvelle épistaxis d'un sang très noir pendant 1/4 d'heure. Celle-ci marqua la fin des accidents hémorragiques. Il n'y a plus eu de vomissements sanguins ni de melæna. Il n'y a pas de douleurs articulaires ni d'œdème au niveau des articulations : on ne constate pas non plus de douleurs dans le plein des membres. A l'heure actuelle l'enfant a repris sa vie antérieure, il est seulement un peu plus faible qu'auparavant, il joue, va et vient au grand air. Il a pris du chlorure de calcium, une solution arsenicale et de la moelle des os.

Le Dr Baley poursuivant son enquête a pu apprendre le fait suivant : le père avait acheté du gros vin du Midi qu'il faisait boire à l'enfant au moment des repas pour lui donner des forces. Le sujet en était arrivé à boire environ 1/2 litre de vin par jour avant le début des accidents purpuriques.

Examen du sang (19 octobre 1902). — *Sang pur.* — Hématies encore

faiblement colorées en piles assez épaisses et en îlots de moyen volume interceptant des lacs peu larges et des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve des hématoblastes, mais en proportion encore assez restreinte et en tout petits amas et des globules blancs plus abondants que normalement. Pas de pseudo-parasites. Pas de réticulum même après 2 heures.

NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE DE SANG.

N = 4506000. R = 2955075. G = 0,66. H = 186000. B = 16120
Rn = 0.

Un grand nombre d'hématoblastes sont gros et immobiles. Les taches de sang sur le linge sont encore très pâles, la petite piqûre s'est rapidement fermée.

EXAMEN DE SÉRUM. — Sang fluide, s'écoule assez rapidement en 5 minutes, les dernières gouttes sont plus épaisses et ont tendance à se coaguler au sortir des vaisseaux. Coagulation en 8 et 9 minutes. Coagulum rose franc. *Le début dè la transsudation s'est fait entre 5 et 6 heures après la prise du sang.* Après 7 heures, le sérum se condense à la partie inférieure de l'éprouvette, le caillot est incomplètement détaché de la paroi. Le sérum est pâle, de quantité médiocre, environ 1/2 centimètre cube. Après 76 heures, il n'a pas augmenté, il est réfugié à la partie inférieure et latérale de l'éprouvette. Sa coloration est pâle avec reflet jaunâtre; il est légèrement lactescent à contre-jour. Sa réaction est très alcaline. Les réactions spectroscopiques sont normales (absence de modification du spectre). Il n'y a pas de réaction de Gmelin. Le caillot est noir dans les 2/3 inférieurs, il est encore très élastique.

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 600.

Polynucléaires neutrophiles	63,66	p. 100.
— éosinophiles	5,60	—
Mastzellen	0,00	—
Lymphocytes	12,13	—
Mononucléaires clairs	17,00	—
Myélocytes neutrophiles	1,33	—
— éosinophiles	0,33	—

Les hématies sont de volume encore inégal avec un très grand nombre de petites hématies intermédiaires. On ne trouve pas de poikilocytose, mais quelques rares globules sont munis de prolongements. On ne constate pas la présence de globules rouges à noyau. Hématoblastes assez abondants d'apparence normale. Les leucocytes sont représentés surtout par des polynucléaires neutrophiles. On constate encore la présence de quelques myélocytes neutrophiles et éosinophiles, mais ils sont rares. Il faut signaler la présence d'un nombre assez considérable

de mononucléaires clairs de grande taille à large protoplasma, à noyau faiblement coloré et comme troué.

Nous avons opposé à dessein cette observation aux deux précédentes. Le tableau clinique en est bien différent : c'est une affection à grand fracas qui se manifeste par des poussées pétéchiales confluentes, de grandes ecchymoses spontanées, des hémorragies brusques compromettant l'existence par leur abondance et leur répétition, le tout évoluant d'ailleurs sans fièvre, mais aussi sans tendance à l'hypothermie; l'état général est grave et les sources de la vie paraissent prêtes à se tarir. Parallèlement à ce syndrome inquiétant se développent des lésions sanguines intenses; la poussée normoblastique est énorme et confluente : hématies nucléées de tout âge, de toutes formes, de toutes catégories, à double et triple noyau, circulent dans les vaisseaux; mégaloblastes à noyau profondément découpé, hématies présentant les altérations les plus profondes de la poïkilocytose, pseudo-parasites d'Hayem de toutes les variétés sont surpris sur le fait par la dessiccation. On se trouve en présence d'un sang désorganisé. La moelle osseuse projette dans le sang des myélocytes de toutes les catégories et son fonctionnement s'exagère au point que certains champs microscopiques réalisent à l'intensité près l'aspect du sang des leucocythémiques. Ce n'est plus discrètement que les myélocytes se montrent, ils abondent dans la circulation, indices d'une infection profonde et d'une anémie d'allure pernicieuse. Ici la destruction exagérée des éléments normaux du sang précipite dans le torrent circulatoire non seulement les produits mal élaborés des appareils à tissu myéloïde, mais la réaction lymphogène elle-même est intense et se manifeste par de toutes petites cellules à noyau fortement coloré sans atmosphère protoplasmique appréciable même avec les plus forts grossissements. Ce n'est qu'à titre exceptionnel qu'on y rencontre les lymphocytes dont M. Hayem a donné la description avec leur enveloppe protoplasmique déjà large, colorée en rose par les couleurs acides. L'évolution d'un pareil état est d'abord insidieuse.

Ce n'est que peu à peu que l'adultération sanguine devient ostensible. Puis brusquement l'état général s'aggrave à l'occasion de poussées successives se traduisant dans le sang par de véritables crises normoblastique, myéloïde et lymphoïde, dans l'intervalle desquelles le sang reste profondément altéré. A mesure que les phénomènes objectifs se montrent plus graves, la formule anatomo-pathologique devient plus inquiétante : on voit diminuer chaque fois davantage le nombre et la qualité des globules normaux, tandis que des cellules de plus en plus jeunes et certainement de moins en moins capables de présider aux fonctions physiologiques du milieu sanguin s'essayent à suppléer à l'insuffisance d'éléments rapidement usés, vieillis, frappés de mort dans la lutte entreprise contre le double élément infectieux et anémique. Ne devons-nous pas voir là une réaction spécifique? Nous ne faisons que soulever cette question que nous nous réservons d'envisager plus loin. L'avenir d'un pareil état paraît évidemment fort précaire, et pourtant l'efficacité de la réaction est telle que la guérison est rapide et que le sang a bien vite repris à peu près tous ses caractères normaux. Ici encore, la même toxine à point de départ gastro-intestinal se retrouve au début de ces graves accidents. Bien des caractères du tableau précédent rappellent les empoisonnements. L'enfant a eu des vomissements alimentaires assez prononcés pour que l'estomac ne pût conserver que des boissons glacées. La virulence du poison causal a sans nul doute été exagérée par la grande quantité de vin que l'enfant absorbait tous les jours. Et pourtant le sujet vivait dans d'excellentes conditions d'hygiène; l'habitation qu'il occupe est vaste, largement aérée, placée au bon air. Nous croyons donc qu'il existe en pareil cas un poison subtil à la localisation exclusivement sanguine, perturbant les appareils sanguiformateurs et déterminant à leur maximum les modifications si discrètes que nous avons étudiées dans les cas précédents et que nous allons retrouver dans ceux qui vont suivre.

C) Forme subaiguë prolongée.

OBS. IV. — *Purpura vrai subaigu prolongé* (*Maladie de Werlhoff subaiguë*). *Réaction myéloïde et lymphoïde discrète. Anémie légère.*

Brut... Auguste, âgé de 8 ans, se présente le 23 novembre 1898, à la consultation de l'hôpital civil de Brest. Son père et sa mère sont bien portants. Uue sœur, 15 ans, bien portante, non réglée ; une autre, 16 ans, atteinte d'une affection chirurgicale pour laquelle elle a été soignée par le Dr Civel. Deux frères aînés sont morts, l'un à 2 mois, l'autre à 22 mois de tuberculose(?). Lui-même n'a jamais été malade.

Il y a 5 jours la mère s'aperçut par hasard que l'enfant présentait des taches de couleur noire sur tout le corps. Elle s'en occupa peu parce que l'enfant ne s'en plaignait pas. Dans la nuit qui suivit il y eut une assez violente épistaxis qui ne s'est pas reproduite depuis. Les taches devinrent rouges et tendirent à s'effacer.

État actuel (mardi 23 novembre). — Enfant assez bien constitué, ne souffre pas, ne se plaint pas. Il présente sur tout le thorax, surtout à la partie antérieure et sur l'abdomen une série de taches purpuriques s'effaçant sous la pression et dont le volume varie depuis une tête d'épingle jusqu'à la grosseur d'un pois. Ces taches sont rouges et ne sont le siège d'aucun prurit. Il existe également un léger piqueté à la racine des membres et du cou, un très petit sombre sur le dos du thorax.

A la face interne de la joue droite on trouve 2 ou 3 taches d'un rouge vif situées en série linéaire allant d'avant en arrière. Pas d'ecchymoses larges. Rien dans les articulations. État général excellent. Pas de foie, pas de rate accessibles.

A l'examen du sang pratiqué ce jour-là, la piqûre du doigt saigne beaucoup et a quelque peine à se fermer. La mère dit que l'éruption a tendance à pâlir de plus en plus. Traitement : chlorure de calcium, 2 grammes par jour.

30 novembre. — Les taches existent toujours. Épistaxis à peu près toutes les nuits. L'enfant saigne des gencives. Il existe quelques petites taches de purpura sur les lèvres. Cœur sain, poumons sains. Urines claires. Articulations libres.

14 décembre. — Il existe encore quelques taches et des ecchymoses en arrière des oreilles, les épistaxis ne se sont pas reproduites. Le long des jambes et au niveau de la région lombaire, on constate la présence d'ecchymoses bleuâtres. Il existe également une nouvelle poussée de taches purpuriques maintenant en décroissance. D'autres se sont produites depuis le dernier examen.

14 janvier 1899. — Grande amélioration. Il n'y a plus de poussée du côté des gencives, mais il existe encore de petites taches récentes sur le

tronc formant un semis plus serré de taches toutes petites. Même état général.

15 février. — Il n'existe plus que quelques petites taches à la partie supérieure du tronc et sur les membres, il n'y a plus d'hémorragie. Le chlorure de calcium a été continué pendant tout le mois; la mère a remarqué une légère poussée nouvelle le lendemain d'un jour où elle avait supprimé le médicament. État général excellent, rien dans les urines. Le sérum transsude. (Voir examen du sang.)

16 mars. — Il n'y a plus de trace de purpura. Les fonctions s'accomplissent bien.

4 octobre. — Au mois de mai, l'enfant a été pris d'une nouvelle poussée de purpura autonr du cou et sur le ventre. Il a pris de lui-même du chlorure de calcium. Depuis 4 mois il n'y a plus eu de nouvelles manifestations. La poussée du mois de mai ne s'était pas accompagnée d'épistaxis. A l'heure actuelle l'enfant est vigoureux, bien portant, mange bien. On lui voit sur le corps de petites taches rouges en voie de disparition qui ne paraissent être que des piqûres de puces. On fait un nouvel examen du sang sec :

EXAMENS SUCCESSIFS DU SANG. — NUMÉRATIONS SUCCESSIVES PAR MILLIMÈTRE CUBE DE SANG

N°s	Dates	N	R	G	B	H	Rn
1	23 novembre 1898.	4805000	2216306	0,46	16120	83700	29
2	30 novembre 1898.	4929000	2955075	0,59	16030	»	0
3	14 décembre 1898.	5611000	3047421	0,55	6510	155000	6 1/2
4	12 janvier 1899 . .	5208000	2770382	0,53	12400	155000	0
5	15 février 1899. . .	4092000	2216306	0,54	14260	248000	16
6	16 mars 1899 . . .	Rn = 1 à 2 par préparation.					

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 300.

Polynucléaires neutrophiles	65,66	p. 100.
— éosinophiles	5,33	—
Lymphocytes.	14,33	—
Mononucléaires clairs.	13,66	—
Myélocytes éosinophiles	1,02	—

1er examen de sang sec. — Hématies d'égal volume, bien colorées, leur volume paraît supérieur à celui des hématies de l'adulte, les globules rouges de la variété moyenne dominent. Pas de globules géants. Très rares globules rouges nucléés (1 à 2 par préparation) appartenant à la variété des normoblastes. Pas de mégaloblastes. Hématoblastes très rares et gros. *Leucocytes* : abondance anormale des éosinophiles; les lymphocytes dont quelques-uns appartiennent à la variété d'Hayem sont en grand nombre. Quelques myélocytes éosinophiles.

2e examen de sang sec. — Mêmes caractères généraux. Pas de poikilocytose. Pas de globules rouges nucléés.

3e examen de sang sec. — On trouve en assez grand nombre de petites hématies. *Très petit nombre d'hématies nucléées.* Peu d'éosinophiles. *Quelques myélocytes neutrophiles et éosinophiles.*

4e examen de sang sec. — On ne trouve pas d'hématies nucléées. Par contre les hématoblastes, rares jusque-là et existant seulement au point d'application de la goutte, sont répartis dans toute la préparation isolés ou par amas entre les hématies.

5e examen de sang sec. — Les hématoblastes ne se trouvent plus qu'au point d'application de la goutte de sang. Encore une poussée de globules rouges nucléés (normoblastes). On trouve un assez grand nombre d'éosinophiles poly- et mononucléés.

6e examen de sang sec. — Encore quelques hématies nucléées mais très rares. Les hématoblastes tendent à envahir le champ de la préparation. Mononucléaires clairs et lymphocytes en grand nombre.

7e examen de sang sec. — (4 octobre 1899) sang absolument normal.

Examen de sérum. — *23 novembre.* — Le sang s'écoule difficilement : prise et coagulation 1/4 d'heure. Caillot sombre. Pas de séparation après 24 heures. Après 8 jours d'attente le caillot est encore assez solide, il commence seulement à s'effriter.

30 novembre. — Prise et coagulation en 5 minutes. Caillot d'un rouge sombre. Pas de séparation. Après 5 jours il commence à s'effriter.

14 décembre. — Pas de séparation.

Une autre éprouvette est recueillie sur de l'extrait hépatique. Pas de séparation après 24 et 48 heures d'attente.

12 janvier. — Prise et coagulation en 10 minutes. Pas de séparation. Après 6 jours, le caillot est déliquescent.

15 février — Prise et coagulation en 15 minutes; plusieurs piqûres sont nécessaires. Après 1 heure tendance à la séparation : une goutte de sérum apparaît à la partie moyenne du caillot. La quantité augmente lentement : après 7 h. 1/2 séparation presque complètement effectuée. Elle ne l'est cependant que le 16 février à 10 heures du matin. Sérum abondant un peu pâle avec caillot rouge très allongé. Examen après 23 heures : caillot rouge cylindrique, mesure 2 centimètres et demi de long sur 1/2 de large, rouge clair, excavé en haut, plus sombre en bas, élastique. Sérum : pâle, à peine ambré. Quantité : 2 centimètres cubes, se mélange de sang par l'aspiration. Réaction : fortement alcaline. Spectroscopie : double raie de l'oxyhémoglobine. Pas de réaction de Gmelin.

16 mars. — Prise en 5 minutes. Coagulation en 10 minutes. Après 1 h. 10 apparition d'une goutte à la partie moyenne, mais après 2 h. 1/2 quelques gouttes seulement. Même aspect après 24 heures. On sépare, avec l'aiguille de platine stérilisée, le caillot des parois et le sérum apparaît rosé assez abondant sur les parties latérales et supérieures. Température du laboratoire 22°. Le sérum est *laqué*, mais ses pro-

priétés sont normales. Le caillot a perdu son élasticité. Quelques gouttes de sang ont coulé sur les bord de l'éprouvette, mais ce fait ne suffit pas à expliquer le retard de la transsudation et la petite quantité de sérum obtenue.

EXAMEN DE SANG PUR. — *23 novembre 1898.* — Hématies colorées, en îlots épais et en piles fortes réunies de manière à intercepter des lacs de divers calibres; globules blancs plus abondants que normalement, répartis parfois par amas. Très peu d'hématoblastes. Pas de pseudo-parasites. Pas de réticulum.

Mêmes caractères dans les examens suivants :

15 février 1899. — Crise hématoblastique dans le sang pur.

16 mars. — Aspect du sang normal.

OBS. V. — ***Purpura vrai subaigu prolongé (Werlhoff). Réaction normoblastique persistante après 6 mois.***

Cette observation figure dans notre thèse sous le n° 30. Nous la résumons en partie n'insistant que sur les altérations sanguines dont nous complétons ici la description.

21 janvier 1897. — M..., Albert, âgé de 8 ans. Un cousin germain de la mère, un cousin du père et la sœur de la mère saignaient facilement. Il est né avant terme à 8 mois. Il a eu une pneumonie avec accidents méningitiques, une rougeole avec épistaxis, des accidents nerveux dépendant probablement du mal comitial et des accidents hémorragiques à 1 an, à 3 ans, à 4 ans, à 5 et 6 ans, lesquels duraient 5 à 6 jours. Depuis quelque temps troubles gastriques, urines sanguinolentes. Actuellement teinte pâle terreuse avec ecchymoses des téguments, gencives pâles avec taches rouges. Il n'a plus de taches purpuriques sur le corps, mais il en aurait présenté à plusieurs reprises. Estomac dilaté, foie et rate de volume normal. Rien aux appareils pulmonaire, circulatoire, génito-urinaire. Le 15 juillet 1897 l'état général est très amélioré, les accidents hémorrhagiques ne se sont pas reproduits.

EXAMENS SUCCESSIFS DU SANG. — NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE DE SANG.

N = 3255000. R = 2031140. G = 0,62. B = 12090. Rn = 24.

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 400.

Polynucléaires neutrophiles	65,00 p. 100,
— éosinophiles.	1,00 —
Mastzellen	1,00 —
Lymphocytes.	6,00 —
Mononucléaires clairs	24,25 —
Myélocytes neutrophiles.	0.50 —
— éosinophiles.	0,25 —
— basophiles.	0,25 —

Hématies de volume très variable et de formes très différentes. Poikilocytose très manifeste, quelques globules rouges géants se montrent dans la préparation, certains présentent des prolongements digitiformes. Quelques globules rouges très déformés (allongés ou très longs, ou présentant des prolongements variables) représentent des pseudo-parasites, immobilisés dans leurs formes au moment de l'étalement. Il existe des globules rouges à noyau (5 à 6 par préparation). Le nombre des hématoblastes est très limité. Le nombre des leucocytes est assez considérable : la variété n° 1 est la plus faible en nombre, la variété 2 est en grande quantité. Enfin on rencontre quelques globules blancs de la variété 3 (éosinophiles, certains de ces derniers nettement mononucléés).

25 juillet 1897.—Peu d'altérations globulaires. Hématoblastes nombreux. Au premier examen, nous n'avions pas trouvé dans les préparations de cette époque de globules rouges à noyaux, mais un examen ultérieur nous a laissé voir encore un certain nombre de globules rouges à noyau alors que le sérum était exsudé. Ces hématies nucléées sont moins volumineuses que dans le premier examen et sur certaines, le noyau est en voie de régression. (En moyenne 6 à 7 par préparation.)

Examen du sérum. — *21 janvier 1897.* — Prise facile, coagulation en 10 à 12 minutes. Caillot rose, homogène. Pas de séparation.

25 juillet 1897. — Écoulement facile. Coagulation lente en une demi-heure environ. Caillot bien rétractile. Au bout d'une demi-heure il s'est formé une quantité de sérum égale à peu près au 1/4 de la masse totale. Aucun pigment anormal.

Les deux observations qui précèdent représentent le type normal du purpura vrai communément dénommé maladie de Werlhoff. Nous ne saurions, sans nous exposer à des redites inutiles, insister sur leurs caractères cliniques et sur les altérations de leur formule sanguine. Ils sont absolument identiques au tableau du purpura chronique, mais leurs manifestations ne sont que temporaires et, après un délai variable, on voit les troubles morbides disparaître, tout rentre dans l'ordre et le rétablissement de la santé est parfait. Cependant l'évolution clinique est lente, l'affection procède par poussées successives pendant lesquelles les troubles de fonctionnement de la moelle osseuse se caractérisent par la formule spéciale que nous connaissons. Ici, du reste, c'est au moment où les éléments du sang pèchent bien plutôt par insuffisance fonctionnelle que par anémie profonde, que l'on voit les cellules anormales faire leur apparition dans la

circulation. Nous ferons remarquer la prolongation exagérée de l'adultération sanguine alors qu'aucun signe extérieur ne saurait indiquer la persistance de l'affection. Le 16 mars 1899, quatre mois après le début des accidents on retrouve encore des hématies nucléées en très petit nombre sur les préparations sèches de l'observation IV, et le sérum ne transsude pas encore. Il faut une année tout entière pour que la disparition des éléments anormaux reste et demeure définitive. Dans l'observation V, l'évolution est plus insidieuse encore : six mois après le début des accidents et alors que le sérum transsudait normalement, on trouvait encore dans les préparations de très rares hématies nucléées. Si l'on se reporte à notre thèse, on verra qu'à un premier examen nous avons cru pouvoir conclure à leur absence. Mais une recherche plus attentive nous a permis de retrouver quelques cellules rouges. Notre ami Dominici qui a bien voulu examiner ces préparations a constaté comme nous la présence de microblastes à noyau en état de *régression*. C'est là, nous semble-t-il, un élément de pronostic important : les organes hématopoiétiques finissent probablement par ne livrer passage dans le sang encore légèrement atteint qu'à des éléments presque parfaits sur le point de se débarrasser de leurs noyaux. Leur maturité presque absolue est donc l'indice du retour à la normale de ces appareils dont le fonctionnement se réduit peu à peu à leur minimum d'action pour reprendre le caractère d'indifférence qui est leur caractéristique ordinaire. Nous regrettons de n'avoir pu rechercher l'état de la formule leucocytaire, mais la coloration employée ne s'y prêtait pas et nous ignorons si en pareil cas la réaction normoblastique survit aux réactions myélocytaire et lymphogène.

D) Formes très atténuées à poussées éphémères.

Obs. VI. — *Werlhoff très atténuée dans l'intervalle d'une crise. Réaction myéloïde légère. Anémie peu marquée.*

Lestid..., Henri, 6 ans 1/2, se présente le 20 septembre 1902 à la consultation de l'hôpital Civil, envoyé par le Dr Guyader. L'enfant est venu au monde dans de bonnes conditions. Il est le 2e enfant : le 1er est

mort d'une bronchite chronique; la mère est bien portante, elle est obèse. 3 tantes maternelles parmi lesquelles l'une d'elles est internée à Morlaix pour accidents mentaux. 2 oncles bien portants. Lui-même a eu une fluxion de poitrine au mois de mai, dont la durée a été de 6 semaines. A 4 ans il eut la coqueluche; il vomissait du sang.

L'enfant vit chez sa tante : celle-ci s'aperçut il y a 4 jours de l'éruption actuelle qu'elle attribuait à des piqûres de punaises; cette éruption augmenta peu à peu et les jambes enflèrent. L'enfant se présenta à la consultation le 20 septembre 1902 : à ce moment les membres inférieurs étaient mouchetés de petites ecchymoses noirâtres à centre blanc, il existait de plus une ecchymose sur les bourses. La tante raconte que l'enfant saigne facilement du nez depuis son plus jeune âge, au moindre choc ou sous l'influence d'une émotion. [Au moment où l'on fait la piqûre il pleure et se met à saigner du nez : l'épistaxis fut du reste légère et s'arrêta après 1 minute environ.] La mère aurait présenté la même particularité. Il se ferait en outre très facilement des ecchymoses.

Actuellement (22 septembre) : l'éruption a pâli : elle consiste en petites taches purpuriques à divers degrés de développement, de petites ecchymoses en voie de disparition au niveau des jambes, des ecchymoses plus larges au niveau des articulations tibio-tarsiennes. Ces ecchymoses en pleine efflorescence il y a 2 jours, sont en voie de disparition et laissent à leur place une teinte jaune. L'ecchymose des bourses est elle-même en voie de diminution. Il y a une poussée récente de petites taches sur les cuisses.

Enfant à visage un peu bouffi, à narines présentant des croûtelles noirâtres provenant d'une épistaxis récente. Langue un peu sale.

Il se plaint de souffrir de la partie moyenne du bras droit. Il se plaint souvent des jambes et des articulations tibio-tarsiennes. Il aurait eu deux brûlures aux pieds provenant d'un accident.

Il existe une respiration soufflante au sommet du poumon droit en arrière, on n'y constate pas de râle. Le cœur bat régulièrement. Pouls 120. Foie et rate non accessibles. L'appétit est bon. L'enfant n'a pas eu à souffrir de misères : son alimentation se compose surtout de café noir, de soupe aux pommes de terre, de bifteck de cheval de temps en temps, de lard, de crêpes. Il n'a jamais de diarrhée. On a trouvé du sang dans ses selles lorsqu'il est constipé. On constate la présence de gros ganglions dans la région rétro-cervicale gauche. Les urines claires ne renferment ni sucre, ni albumine, ni urobiline, ni chromogène de l'urobiline. L'enfant a un mauvais estomac, il vomit fréquemment, il vomit même sous l'influence d'une émotion. Traitement : moelle osseuse, chlorure de calcium, arsenic.

Nous avons revu l'enfant qui présente de temps à autre des poussées éphémères de petites taches purpuriques, qui parfois s'accompagnent d'un léger œdème d'une des malléoles. La première poussée

avait rapidement pris fin, ces dernières sont encore plus rapides dans leur évolution et disparaissent en quelques heures, ne laissant après elles que des taches jaunâtres du volume d'une lentille. Il n'y a plus eu de taches ecchymotiques. Nous n'avons pu faire un nouvel examen du sang.

EXAMEN DU SANG (22 sept. 1902). — NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE DE SANG.

N = 5084000. R = 2955075. G = 0,58. B = 25420. H = 238700.
Rn = 16.

EXAMEN DE SANG PUR DANS LA CELLULE A RIGOLE. — Hématies en îlots et en piles assez épaisses, interceptant des lacs assez larges dans lesquels se trouvent des globules blancs en grande quantité. Nombre d'hématoblastes assez considérable (crise hématoblastique). Après un certain temps, apparition d'un réticulum n° 3 incomplet.

EXAMEN DE SANG SEC COLORÉ SUR LAME. — Les hématies sont sensiblement de volume égal et régulières; à titre exceptionnel un globule déformé, assez grand nombre de petites hématies. On ne constate que très rarement un globule rouge nucléé. *Leucocytes* : on trouve un nombre très abondant de lymphocytes. Les polynucléaires neutrophiles sont nombreux, les éosinophiles plus abondants que normalement. Granulations α et β très nettes et bien colorées. On constate la présence de quelques myélocytes surtout neutrophiles et plus rarement acidophiles. Quelques-uns appartiennent à la variété intermédiaire (à noyau cintré).

NUMÉRATION DES BLANCS SUR 700.

Polynucléaires neutrophiles	73,85	p. 100.
— éosinophiles	3,00	—
Lymphocytes	12,85	—
Mononucléaires clairs	9,14	—
Myélocytes neutrophiles	0,71	—
— éosinophiles	0,42	—

EXAMEN DU SÉRUM. — Prise facile en 3 minutes, coagulation en 6 minutes. Coagulum rouge. Séparation après 3/4 d'heure d'attente. Rapide, achevée en 2 heures. Après 8 heures, séparation à peu près égale d'un caillot et d'un sérum dans lequel l'hémoglobine commence à diffuser. Sérum assez pâle. Qu = 1 c. c. 1/2. Réactions normales. Double raie d'oxyhémoglobine. Le caillot a déjà tendance à s'effriter sous la pince.

OBS. VII. — *Purpura vrai très atténué (Werlhoff) à réaction surtout normoblastique. — Anémie légère.*

Bourh..., Pierre, âgé de 9 ans, se présénte à la consultation de l'hôpital le 19 mars 1901. Un frère rachitique 4 ans, une sœur morte du croup, une autre morte de diarrhée à 19 mois, une troisième morte

de diarrhée à 23 mois. Lui-même a eu la rougeole à 18 mois. Son père, 49 ans, a eu une fluxion de poitrine, est du reste bien portant. La mère, 38 ans, est bien portante, un oncle maternel a été réformé pour bronchite chronique.

État actuel. — L'enfant est recouvert depuis le cou jusqu'aux pieds, surtout sur la face antérieure du corps, d'une éruption de petites taches rouges, violettes ou jaunâtres. L'ensemble donne l'impression d'une poussée de purpura en voie de disparition. Il existe une grosse masse ganglionnaire dans l'aisselle gauche douloureuse à la pression. A son niveau la peau n'est pas modifiée dans sa coloration mais présente un réseau bleuâtre de veines formant un lacis. Pas de ganglions accessibles par ailleurs. Il existe de nombreuses verrues aux deux mains qui sont légèrement violacées. Face rosée. Thorax et ventre bien conformés. Poumons et cœur sains. Pas d'enflure des jambes, pas d'hémartrose. Pas de phénomènes hémorrhagiques, appétit excellent, langue bonne, digestions faciles. Urines claires ne renferment ni sucre ni albumine.

EXAMEN DU SANG. — NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE DE SANG.

N = 4960000. R = 2955075. G = 0,60. B = 18600. H = 217000.
Rn = 37.

EXAMEN DE SANG SEC. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 500.

Polynucléaires neutrophiles	76,60	p. 100.
— éosinophiles	7,40	—
Lymphocytes	6,00	—
Mononucléaires	9,00	—
Mastzellen	0,20	—
Myélocytes éosinophiles	0,80	(*intermédiaires*).

Hématies bien colorées, mais inégales présentant une légère poikilocytose. Nombreuses hématies toutes petites. Cellules rouges en très petit nombre. Hématoblastes en nombre suffisant. Grand nombre d'éosinophiles dont quelques-uns sont mononucléés (à type intermédiaire entre le myélocyte ordinaire et le polynucléaire).

EXAMEN DE SANG PUR DANS LA CELLULE A RIGOLE. — Hématies en piles épaisses et en îlots épais séparées les unes des autres par de petites mers plasmatiques. Coloration et volume normaux. Dans les mers plasmatiques on trouve des leucocytes granuleux plus abondants que normalement et des hématoblastes en très grand nombre. Après une heure, formation d'un réticulum n° 3.

EXAMEN DE SÉRUM. — Prise difficile, coagulation presque immédiate prise et coagulation en 14 minutes. Caillot rouge un peu sombre. Au bout de 3/4 d'heure début de la séparation d'un sérum d'abord trouble dont la quantité augmente rapidement. Après 24 heures le sérum occupe environ la moitié de la masse totale ; il est jaune clair ambré ;

le caillot est volumineux, cylindrique, à extrémité inférieure renflée, résistant, sauf dans ses 2/3 inférieurs sombres qui commencent à perdre leur élasticité. Réactions du sérum normales.

Comme on peut s'en rendre compte par la lecture des deux observations précédentes, le purpura vrai à type très atténué représente une variété très particulière qui répond à la catégorie la plus bénigne de la maladie de Werlhoff. Les manifestations cutanées peuvent être la seule expression clinique évidente. Les altérations du sang se réduisent à leur minimum, le sérum transsude, le milieu sanguin est à peu près normal. Il s'agit donc ici de formes à poussées éphémères dans l'acception rigoureuse de ce mot, dans lesquelles la réaction normoblastique est surtout manifeste. Nous sommes persuadé que cette catégorie représente un type à part très défini, mais contrairement aux formes précédentes si précises de par leur formule anatomo-sanguine, nous entrons avec ces dernières dans le domaine des hypothèses. On peut se demander en effet si l'observation VI ne représenterait pas un état voisin de la guérison plutôt qu'une variété spéciale. Ce que nous connaissons des purpuras vrais subaigus nous permet d'écarter cette conception. Toutefois nous ferons remarquer combien les manifestations cliniques et les altérations sanguines rappellent ce qui se passe dans la convalescence des deux sujets précédents. Ici l'affection se borne au minimum des lésions si spéciales ailleurs. Elles n'en représentent qu'un type atténué à peine reconnaissable et seulement par l'examen méthodique et lent des nombreuses préparations indispensables pour ne pas méconnaître la véritable nature de ces purpuras. A l'occasion d'une aggravation toujours possible, de pareils cas peuvent-ils rentrer dans les catégories déjà étudiées? Il en doit être certainement ainsi, et si nous n'avons pu obtenir d'une façon définitive la solution de ce problème, cela tient à ce que les sujets ne reviennent que difficilement consulter, soit qu'ils redoutent la piqûre pourtant légère que nécessitent les examens du sang, soit que fatigués de suivre un traitement à peu près inefficace dans une affection

en somme toute légère, ils attendent du temps la guérison que la thérapeutique ne peut leur donner immédiatement.

Vue d'ensemble des altérations sanguines.

Nous sommes en mesure, maintenant, de jeter un coup d'œil d'ensemble sur les altérations du milieu sanguin au cours des purpuras vrais. Nous allons procéder méthodiquement à cette étude en recherchant les altérations que peuvent présenter les éléments anatomiques dans les divers procédés d'examen connus jusqu'à ce jour.

COAGULATION. — Nous serons bref sur ce sujet, renvoyant pour plus amples détails à notre communication au Congrès de Médecine de 1900. Le professeur Hayem, en 1895, et son élève Bensaude, en 1896, avaient reconnu qu'une des caractéristiques du *purpura hemorragica* consistait dans l'absence de transsudation du sérum concïdant avec la diminution dans le nombre des hématoblastes. Cette loi qui domine les phénomènes de la coagulation du sang dans les purpuras vrais est absolue dans les variétés chroniques et nous pouvons répéter à leur sujet ce que nous disions déjà en 1900 : *à quelque moment de la maladie que l'on pratique l'examen du sang, le résultat reste identique, il n'y a pas de séparation franche entre le caillot et le sérum*, On retrouve cette caractéristique dans les variétés aiguës et subaiguës pendant toute la durée de la période d'état. Mais elle n'a plus la constance que lui reconnaissent les deux auteurs précédents lorsqu'il s'agit des purpuras authentiques à forme très légère et à évolution très rapide. (Forme très atténuée.) Bensaude lui attribue à juste titre une importance considérable au point de vue du diagnostic, mais son opinion nous paraît exagérée lorsqu'il pense « que la lésion hématique atteint son maximum d'intensité avant ou après les poussées hémorrhagiques; au contraire, elle est moins marquée ou peut même disparaître dans l'intervalle de ces poussées, ce qui semble démontrer le lien qui existe entre la non-rétraction du caillot et la production des hémorragies. C'est ainsi que dans certains cas on peut prévoir à l'avance une poussée

hémorrhagique par le seul examen du sang. » L'auteur en dégage un élément de pronostic par trop absolu et fortement sujet à caution, au détriment de l'immense valeur de la non-rétractilité du caillot qui, lorsqu'elle est *définitive* et *persistante*, est le précieux indice que la maladie existe toujours à la période d'état. Nous n'avons jamais trouvé cette loi en défaut, tandis que les hémorragies qu'elles étaient censées prévoir ne se produisaient pas nécessairement ou se manifestaient alors que la séparation était franche comme dans l'observation VI par exemple. *L'absence de transsudation est l'expression de la profonde altération du milieu sanguin dont elle représente une des caractéristiques principales, mais elle ne saurait à elle seule être regardée comme spécifique.* Déjà le professeur Hayem (*Soc. méd. des Hôp.*, 12 fév. 1897, p. 229) se refusait à considérer « l'absence de rétraction du caillot comme caractère propre au *purpura hemorrgica* ». La cause invoquée par MM. Hayem et Bensaude pour expliquer l'absence de sérum, la diminution dans le nombre des hématoblastes, est insuffisante pour s'appliquer à tous les cas. Nous verrons dans l'étude de ces éléments que les modifications de leurs propriétés physiologiques dépendent autant et plus peut-être de leur structure intime. Si le sérum infiltre le caillot, si celui-ci, pour employer l'expression du professeur Hayem, ressemble à une éponge imbibée de liquide, cette infiltration n'a pour ainsi dire pas d'importance pour la solidité du coagulum. Ce n'est guère qu'après une période de 7 à 8 jours que ce dernier perd son élasticité et seulement dans les parties inférieures noirâtres dépourvues d'oxyhémoglobine qui se laissent seules facilement effriter et perdent leur matière colorante. C'est là un élément de pronostic très important : la solidité du caillot est l'expression de la résistance du sang et de l'efficacité réelle des diverses réactions qui se produisent dans le milieu sanguin. C'est ainsi que dans l'observation III, alors que les altérations sont considérables et le fonctionnement des appareils hématopoiétiques aussi exalté que possible, dix jours après avoir été recueilli, le caillot reste élastique et ne se laisse effriter que dans les parties inférieures où l'hémoglobiue a subi des

phénomènes de réduction. On ne retrouve pas ces caractères dans les cas qui doivent avoir une terminaison fatale.

Sicard[1] étudiant en 1899 la façon dont se comporte le sang des purpuriques en présence du chlorure de calcium avait vu la transsudation se produire. Nous avons répété cette expérience à plusieurs reprises et nous n'avons jamais pu obtenir dans la forme chronique qu'un résultat très incomplet : une certaine tendance à la transsudation s'est manifestée dans les délais normaux, mais le liquide exsudé était louche et caillebotté, bien différent de ce que l'on obtient d'ordinaire même dans le cas de *sérum laqué*. Il en a été de même lorsque nous avons cherché à reproduire l'expérience de MM. Gilbert et Weill[2], qui recueillant du sang de purpurique sur l'extrait de foie ont vu la séparation se produire alors que dans notre cas une seule goutte de liquide bientôt résorbée fut la seule tendance marquée à la transsudation. Que faut-il conclure de tous ces faits? C'est qu'au cours du purpura vrai évoluant à l'état chronique la séparation du caillot et du sérum ne saurait se faire parce qu'elle est l'une des expressions les plus marquées de la profonde adultération sanguine; parce qu'elle ne résulte pas seulement de l'absence dans le sang d'un produit chimique indispensable à la réalisation des phénomènes normaux, mais qn'elle est la conséquence de plusieurs facteurs dont les plus importants sont certainement d'ordre biologique. Si pour employer les expressions mêmes de Sicard « le fibrin-ferment ou le zimogène du fibrin-ferment n'est pas en quantité suffisante ou est en partie frappé d'inactivité ne pouvant donner lieu qu'à la première variété de fibrine : fibrine qui coagule et non à la fibrine qui rétracte », cela provient en majeure partie des altérations profondes des hématoblastes. On connaît, en effet, l'expérience fondamentale qui a permis à M. Hayem de démontrer le rôle de ces éléments dans la transsudation.

Dans les variétés aiguës et subaiguës prolongées les mêmes caractères s'observent encore : absence absolue de la

1. Sicard, *Soc. de Biol.*, 1er juillet 1899; *Presse médicale*, 1899, n° 53, p. 3.
2. Gilbert et Weill, *Société médicale des Hôpitaux*, 1898.

séparation pendant toute la période d'état, transsudation de plus en plus marquée à mesure que la guérison s'affirme. Et pourtant on ne saurait conclure au retour à la santé parfaite par le fait d'une séparation abondante : alors même, il peut exister dans le sang des vestiges traduisant le long et pénible retour du milieu sanguin à l'état normal, comme nous aurons l'occasion de le voir en étudiant les altérations des éléments figurés. Dans les variétés les plus légères, le sérum transsude presque aussi abondamment qu'à l'ordinaire : c'est là un terme de passage, une sorte de transition avec ce qui se passe dans les exanthèmes purpuriques. Nous renvoyons à notre communication de 1900 pour les autres phénomènes qui sont susceptibles de se produire au cours de la coagulation et en particulier pour la curieuse séparation en coagulum rouge et blanc observée dans la forme chronique.

Sang pur. — Aucune recherche n'est aussi parfaite que celle-ci pour se rendre un compte immédiat des modifications du milieu sanguin. Elle résume toutes les autres et un œil exercé peut prévoir jusqu'à un certain point les résultats que vont donner les autres procédés d'examen. Dans les formes chroniques l'assemblage des hématies est celui des anémies peu intenses avec tendance à la guérison. Ce caractère s'exagère dans les formes aiguës qui rappellent ce que l'on observe dans les anémies intenses. Dans les formes subaiguës les caractères sont souvent ceux du sang normal, comme aussi dans les variétés les plus atténuées. Signalons la présence possible des pseudo-parasites sur l'importance desquels les travaux du professeur Hayem ont attiré l'attention [1]. Le plus souvent il s'agit d'hématies mobiles sur place exécutant des mouvements autour de leur axe transversal. Parfois cependant on peut les voir ramper dans le champ de la préparation. Le nombre des globules blancs est toujours élevé et les hématoblastes sont relativement rares. Cette vue d'ensemble se complète par l'apparition plus ou moins tardive, parfois immédiate, de fibrilles incomplètes

1. Hayem, *Société médicale des Hôpitaux*, 1889.

d'un volume variable, plus ou moins rapprochées, se rattachant aux variétés n° 2 (à grosses fibrilles écartées), ou n° 3 (à petites fibrilles très rapprochées), indice d'une infection plus ou moins bâtarde. Dans la forme aiguë nous avons vu ce caractère manquer, mais on sait que certaines intoxications profondes comme la fièvre typhoïde sont caractérisées par l'absence de réticulum, comme s'il existait en pareil cas une sorte d'inhibition dans l'évolution normale de la fibrine.

Numérations. — En dehors de la forme aiguë où l'anémie est intense, on remarquera que le nombre des globules rouges est toujours sensiblement élevé. Il n'y aurait donc que peu de parti à tirer de cette constatation si la valeur globulaire n'était toujours inférieure à la normale. C'est là une donnée importante, car elle permet de supposer que si l'apport des hématies est relativement suffisant, ces éléments sont mal élaborés, impropres par conséquent à assurer les fonctions de l'hématose. Il est regrettable que nous ne connaissions pas de procédé clinique susceptible d'apprécier facilement les qualités de l'hémoglobine : celle-ci doit être très vulnérable. Il semble que l'organisme s'essaye à suppléer à l'insuffisance hémoglobique par l'apport d'un nombre d'éléments aussi considérable, et il s'agit dans l'espèce d'une anémie spéciale portant bien plus sur les qualités globulaires que sur leur nombre. C'est là un point de commun avec les anémies infectieuses. Parallèlement on voit diminuer le nombre des hématoblastes pouvant descendre jusqu'à 71 000 dans les formes chroniques, présentant parfois des crises avortées qui peuvent atteindre un chiffre voisin de l'ordinaire, mais restant insuffisantes en raison de leurs altérations. On voit donc apparaître dans le sang des globules rouges à noyau mais en dehors des formes aiguës où ils peuvent dépasser 3 000, leur nombre reste toujours médiocre : 194 par millimètre cube est le chiffre le plus élevé que nous ayons compté dans les formes chroniques. Dans les variétés subaiguës prolongées, ce taux varie entre 2 et 40 par millimètre cube de sang. Enfin, les globules blancs toujours en proportion sensiblement élevée varient entre 10 et 25 000 dans les numérations.

Éléments figurés. — Les altérations histo-chimiques des divers éléments figurés varient également suivant les formes considérées :

Hématies. — Elles sont modifiées dans leur diamètre, dans leur forme, dans leurs colorations, et par l'apport d'éléments anormaux que l'on n'y trouve pas d'ordinaire : les globules rouges à noyau. A l'état normal, toutes les hématies ont un volume sensiblement égal et mesurent 7µ à 7µ,5. Dans les purpuras, leurs dimensions sont variables à l'infini, et de nombreux éléments très petits se rencontrent à côté d'autres de volume normal et de ces larges globules que l'on peut regarder comme une constante des anémies chroniques : les globules géants. Ces derniers sont, d'une façon générale, assez rares dans les Purpuras, leur présence n'est pourtant pas exceptionnelle. La poikilocytose de Quincke y est fréquente et variable suivant les moments et ce caractère s'exagère à l'occasion des poussées myéloïdes. On peut trouver dans ces conditions les pseudo-parasites d'Hayem surpris par la dessiccation dans les attitudes les plus variées : les uns se présentent sous forme de bâtonnets ondulés et flexueux; d'autres renflés en fuseau et pourvus d'extrémités étirées, avec parfois un noyau central; certains munis de tentacules multiples ont l'aspect de moyeux de roues garnis de rayons courbes; ailleurs ce sont des formes de cornemuses ou des éléments renflés à une extrémité avec deux prolongements au pôle opposé. Leur vulnérabilité est grande, et malgré la rapidité de la dessiccation quelques hématies sont profondément altérées. En dehors de ces poussées, leur caractère tend à se rapprocher de la normale sans jamais présenter dans les formes chroniques ou subaiguës la régularité de volume, de forme et de diamètre qui est de règle dans les préparations de sang faites à l'état de santé. En général, elles se colorent franchement, mais il n'est pas rare de trouver un grand nombre de globules dont le centre clair n'a pas pris les matières colorantes : c'est un indice de leur faible teneur en hémoglobine. Parfois la partie centrale est munie d'une sorte de bouton faisant une saillie appréciable. Jamais cependant nous n'avons trouvé la polychro-

matophilie de Gabritchewsky. Aux hématies ainsi altérées se mélange une proportion variable de globules rouges à noyau. Dans les formes chroniques ou subaiguës, en dehors ds certaines poussées où leur proportion est notable, ils sont *extrêmement rares*. Il faut parfois parcourir un grand nombre de préparations avant de trouver un seul globule rouge à noyau incontestable. C'est la raison qui explique pourquoi ils ont si longtemps échappé aux investigations des chercheurs[1]. Dans les formes aiguës ils peuvent pulluler. Le plus ordinairement il s'agit des normoblastes d'Ehrlich : leur protoplasma est franchement éosinophile et leur noyau composé d'une chromatine vivement colorée par les couleurs basiques, s'irradie en filaments fins et serrés. Parfois ces noyaux semblent prêts à s'échapper du protoplasma : il s'agit dans ce cas d'un artifice de préparation déterminé par l'étalement. Mais on peut voir un nombre restreint de noyaux libres reconnaissables aux caractères que nous venons d'indiquer. Enfin, et plus rarement, nous avons constaté la présence de microblastes (1 cas) à noyau en régression, à une époque très éloignée du début de l'affection alors que les poussées pétéchiales avaient pris fin et que le sérum transsudait normalement. Toutes ces cellules sont des éléments déjà vieux (Ehrlich, Dominici), parvenus à un degré de développement avancé et bien près de se transformer en globules rouges légitimes. Mais lors des poussées myéloïdes et à la période d'état de la forme aiguë, on voit apparaître dans le sang des mégaloblastes et des hématies nucléées dont le noyau a pris moins avidement les matières colorantes et se colore par le triacide en vert pâle ponctué de grains de chromatine irrégulièrement distribués. D'après Ehrlich les premiers venaient des produits mal élaborés et impuissants à donner naissance à des hématies saines ; les secondes représentent des éléments très jeunes prématurément déversés dans le sang et facilement différenciés des lymphocytes à protoplasma coloré chez lesquels la chromatine dessine à la périphérie du noyau une sorte de couronne formée de grains

1. Leur rapide disparition dans la plupart des cas explique encore pourquoi ils ont si longtemps été passés sous silence.

plus foncés. Les noyaux peuvent être très découpés mais nous ne les avons jamais vus en cinèse. Ils peuvent encore bourgeonner, être doubles, triples (formes aiguës surtout, formes subaiguës et chroniques au moment des poussées).

Les leucocytes de la série myélogène sont représentés par des polynucléaires neutrophiles à grains très serrés parfois pseudo-éosinophiles, à noyaux multiples quelquefois en caryolyse. Nous n'en avons trouvé d'atrophiés qu'à titre exceptionnel. Leur proportion est variable. En dehors des poussées myéloïdes elle est parfois supérieure à la normale (70 p. 100). Au moment de ces poussées, ils peuvent descendre à 40 p. 100 et les lymphocytes augmentent. Les éosinophiles ordinaires à gros grains bien colorés sont toujours plus nombreux qu'à l'ordinaire et leur nombre varie de 3 à 10 éléments. Il en est ainsi dans la plupart des hématodermites et l'on sait que Leredde classe les purpuras dans cette catégorie de maladies cutanées. Les mastzellen d'Ehrlich sont en général plus rares. On voit enfin apparaître dans le sang des éléments de la moelle osseuse représentés par des myélocytes neutrophiles surtout, mais parfois éosinophiles, ces derniers pouvant exister seuls. Il en est pour les myélocytes comme pour les globules rouges à noyau : leur quantité est d'ordinaire très restreinte et se chiffre par des fractions (0,25 à 1 p. 100). Ils paraissent pouvoir exister dans le sang indépendamment des normoblastes. Leur présence est donc dans une certaine mesure indépendante de la réaction normoblastique. Au moment des crises myéloïdes, ils se montrent en nombre plus considérable (3 à 7 p. 100). Jamais même dans les variétés aiguës ils ne paraissent dépasser ce chiffre. Leur proportion est donc toujours bien inférieure à celle des globules rouges à noyau, ce que nous expliquons par la coïncidence d'une poussée d'éléments de la série lymphogène dont l'importance physiologique est bien plus grande. Leurs granulations toujours abondantes sont nettement colorées et, d'une façon générale, ils enclavent de gros noyaux pâles à grains de chromatine plus foncés, irrégulièrement répartis dans le corps de la substance nucléaire ;

ces noyaux, le plus ordinairement arrondis, remplissent parfois la presque-totalité de l'élément, peuvent être incurvés sur eux-mêmes surtout dans les formes très atténuées et à évolution rapide. Nous aurons à revenir sur ce caractère lorsque nous étudierons les myélocytes de la catégorie suivante. A titre exceptionnel, signalons dans les préparations colorées à l'éosinwasser-méthylenblau la présence des myélocytes basophiles décrits par Dominici.

Les mononucléaires clairs de la *série lymphogène* sont souvent volumineux avec un noyau arrondi et une large bordure protoplasmique pouvant exceptionnellement présenter des vacuoles. Le plus ordinairement ils ont un volume moyen et leur noyau est alors incurvé ou replié sur lui-même. Leur nombre, en général médiocre, augmente en dehors des crises. Il se pourrait qu'ils soient détruits en masse au moment de celles-ci par suite de phénomènes cytolytiques déterminés par la pénétration des toxines dans le milieu sanguin. C'est là une hypothèse qui manque de démonstration pratique mais que nous croyons rationnelle. Inversement, on voit se produire à ce moment une crise lymphocytaire pouvant élever le nombre des lymphocytes à 32 p. 100 dans les formes aiguës, mais qui reste en général modérée. Ces derniers sont représentés ordinairement par de petites cellules à noyau vivement coloré, à mince bordure protoplasmique incolore. Plus volumineux ils prennent les couleurs acides et répondent à la variété décrite par le professeur Hayem sous le nom de mononucléaires opaques, que l'on pourrait confondre avec des hématies nucléées n'était la forme très spéciale de leur noyau dont la chromatine se dispose d'une façon bien différente. Ils semblent avoir pour fonction de remplacer les mononucléaires disparus et l'on trouve, en effet, des termes de passage entre ces deux variétés. Ont-ils d'autres attributions? Si l'on en croit les recherches d'Ouskow, ils pourraient faire souche de polynucléaires à granulations, et Dominici se demande si les mononucléaires opaques d'Hayem ne représenteraient pas alors un type intermédiaire. Cette opinion demande des recherches nouvelles. Enfin, si l'on accepte les idées de Dominici sur la

genèse des hématoblastes par les mononucléaires clairs on peut émettre l'hypothèse que l'abondance des lymphocytes est destinée en partie à donner naissance à ces éléments souche des hématoblastes dont la destruction exige un apport sans cesse renouvelé.

Les hématoblastes ont été trouvés constamment diminués de nombre dans les numérations du professeur Hayem et dans les nôtres. Ceux qui persistent sont, dit cet auteur, rares et gros. Ajoutons qu'ils ont moins de tendance à se grouper en amas, qu'ils tendent à rester isolés et peuvent être comptés plus aisément qu'à l'état normal dans un liquide conservateur ordinaire. C'est ainsi qu'avant de nous servir du dernier milieu iodé du professeur Hayem, nous les numérions avec la plus grande facilité dans un mélange à parties égales d'acide osmique à 1 p. 50 et de NaCl à 1 p. 100. Nous insisterons sur ces derniers caractères. On sait, en effet, que le professeur Hayem attribue les hémorragies à la précipitation des hématoblastes sous forme de concrétions grumeleuses, le petit nombre de ceux qui persistent étant insuffisant pour entretenir l'hémostase. En réalité, la fluidité extrême du sang résulte de ce que les hématoblastes persistants ont perdu leurs propriétés agglutinatives. Ils ne s'accumulent que difficilement en amas et ne peuvent qu'à grand'-peine constituer le feutrage qui représente la charpente du caillot oblitérateur. Il est possible que les examens histologiques répétés du coagulum apportent une preuve à l'appui de cette opinion. Leurs réactions histo-chimiques ne sont pas modifiées et ils présentent cette légère teinte bleuâtre qui a permis en partie à Dominici de les considérer comme des éléments de la série lymphogène. Lorsqu'ils sont très rares on ne les retrouve guère que tout à fait au point d'application de la goutte de sang. Lorsque leur nombre augmente ils occupent toute l'étendue de la préparation dans l'intervalle des hématies. Nous attachons une importance primordiale à cette répartition : la présence des hématoblastes intermédiaires aux globules a jusqu'à un certain point la valeur de la crise hématoblastique dans le sang pur. Elle annonce le retour à la normale, mais dans une certaine

mesure seulement, car tant que les hématoblastes n'ont pas récupéré leurs propriétés agglutinatives, ils sont impropres à donner naissance à des éléments normaux et à favoriser l'hémostase.

LE PURPURA MYÉLOÏDE. PARALLÈLE DES RÉACTIONS NORMOBLASTIQUE ET HÉMATOBLASTIQUE

Il existe donc bien une variété de purpura tout à fait particulière, absolument spéciale par ses symptômes, tout à fait caractéristique par ses lésions sanguines : c'est le purpura vrai en grande partie constitué par la maladie qui a été distraite du groupe des affections pétéchiales par Werlhoff sous le nom de *morbus maculosus*, dont cet auteur a précisé les allures cliniques. Après lui son élève Wichmann en fit connaître de nouveaux cas et depuis lors on en a publié de nombreuses observations. Mais on a eu le tort grave de restreindre le cadre de cette maladie aux seuls faits observés chez les enfants. Déjà l'une des observations de Werlhoff concernait une fille adulte prise, à l'époque de ses règles, d'accidents hémorragiques. On doit donc étendre le nom de maladie de Werlhoff à tous les purpuras hémorragiques aigus ou chroniques, graves ou bénins, observés à tous les âges, mais à terminaison favorable, car nous n'avons jamais vu mourir un seul de nos malades. Mais cette forme n'englobe qu'une partie des cas que nous avons en vue. Elle n'en représente qu'une portion, la plus importante il est vrai. En dehors d'elle il existe des purpuras hémorragiques présentant la même formule anatomo-sanguine caractéristique mais pouvant se terminer par la mort : dans cette catégorie nous devons ranger l'une des observations du professeur Hayem (Leçons, pages 552 et sq.). C'est cet ensemble que nous proposons de désigner sous le nom de PURPURA MYÉLOÏDE : cette dénomination ayant l'avantage de préciser sa nature.

La pathogénie de cette variété est absolument méconnue. C'est au professeur Hayem que revient le mérite d'avoir le premier jeté quelque lumière sur ce point particulièrement

obscur. Avant lui « on admettait jusqu'à un certain point une altération sanguine, comme semble l'indiquer la multiplicité des hémorragies viscérales, mais celle-ci est-elle d'ordre infectieux ou primitivement d'ordre chimique? Rien ne permet encore de trancher la question » (Thibierge[1]). Toujours il s'agit d'une toxémie à point de départ gastro-intestinal : la plupart des sujets dont nous faisons connaître l'histoire sont des malheureux, élevés dans de mauvaises conditions hygiéniques, n'ayant pour alimentation qu'une nourriture grossière, obligés souvent à de dures fatigues. On remarquera que beaucoup d'entre eux ont eu des phénomènes gastro-intestinaux et que deux ont présenté des accidents cutanés que de plus en plus on tend à mettre sous la dépendance du mauvais fonctionnement intestinal. Il y a là quelque chose d'analogue aux troubles du chimisme gastrique que le professeur Hayem a signalés dans tous les cas de purpura qu'il a examinés à ce point de vue.

Cette intoxication a deux effets : elle frappe le sang circulant dont elle altère les éléments anatomiques et vicie le milieu ; elle s'en va retentir sur les appareils de l'hématopoïèse. Ceux-ci sont donc sollicités par deux facteurs : par l'usure intense et prématurée des éléments du sang, par l'action directe des toxines qui les impressionnent. De là ce trouble de fonctionnement qui se traduit par la libération et la mise en circulation d'éléments figurés anormaux inclus d'ordinaire dans les mailles de la moelle osseuse dont ils ne devraient s'échapper qu'après avoir atteint le degré de développement nécessaire. Si l'infection est relative, ils n'arrivent qu'en petite quantité dans le sang et dans un état de maturité suffisante pour s'y transformer en globules normaux ; si l'infection est massive, ils apparaissent en abondance et les réactions histo-chimiques révèlent que la plupart d'entre eux sont impropres à assurer les fonctions de l'hématose. Profondément intoxiqués, obligés à une production exagérée, les appareils hématopoiétiques ne fabriquent que des produits mal élaborés ; alors se montrent mégaloblastes, normo-

1. *Traité de médecine*, t. II.

blastes trop jeunes, pseudo-parasites d'Hayem. En somme, excès de fonctionnement pour réparer les pertes sanguines, viciation des fonctions par l'action des toxines sur les centres sanguiformateurs, tels sont les deux termes caractéristiques de la physiologie pathologique des purpuras vrais, comme la mise en action des organes de l'hématopoièse en représentent la lésion fondamentale et indispensable. Nous en avons l'image sous les yeux puisque, au groupement près, l'aspect du sang chez de tels malades reflète ce qui se passe dans la moelle osseuse. Le purpura vrai est donc avant tout une affection des appareils sangui-formateurs : c'est un purpura myéloïde, puisque ce sont surtout les centres myéloïdes qui sont atteints. Mais la mise en branle des organes de l'hématopoièse est générale et l'appareil lymphopoiétique lui-même fonctionne outre mesure pour donner naissance aux mononucléaires clairs dont le rôle de macrophages doit trouver l'occasion de s'exercer, et surtout aux lymphocytes destinés à suffire à la consommation exagérée de ces éléments, peut-être même à donner naissance à des leucocytes granuleux. Mais il ne saurait s'agir « d'une sorte de leucocytose terminale due surtout à une forte excitation de la moelle osseuse », comme le pense le professeur Hayem dans le cas qu'il a pu observer (*l. c.*, p. 572). Ici il s'agit d'une réaction spécifique ayant une finalité spéciale, nécessitée par les besoins d'un organisme malade. Cependant ce fonctionnement exagéré des appareils sanguiformateurs ne se traduit par aucun signe appréciable : ganglions, rate et foie ne sont pas hypertrophiés ; la réaction médullaire ne donne pas lieu aux douleurs dans le plein des membres signalées dans la leucocythémie ou dans les anémies pernicieuses. La lésion histologique ne dépasse donc pas certaines limites, il est douteux même qu'elle soit suffisante pour entraîner en dehors de la moelle des os le réveil des autres centres myéloïdes inactifs depuis l'âge embryonnaire. C'est là un élément de pronostic important. *La réaction de la moelle osseuse est ici nécessaire et suffisante.*

Parmi les éléments normaux du sang qui sont frappés le plus profondément, nous devons citer les hématoblastes du

professeur Hayem. Cet auteur attribue aux *concrétions par précipitation grumeleuse* les accidents hémorragiques observés dans les purpuras. Il y aurait donc une destruction constante et massive de ces petites plaquettes. En pareil cas « la toxémie serait analogue à celle qu'on peut provoquer artificiellement par certaines injections de sang étranger, cette toxémie attaque particulièrement les hématoblastes en les précipitant et en formant le centre de coagulations spéciales ». Nous renvoyons aux travaux du professeur Hayem pour l'exposé plus complet des altérations que présentent alors ces éléments[1]. Ceux d'entre eux qui persistent sont non seulement rares et gros mais moins spontanément altérables et plus indifférents à l'action des liquides autres que le plasma sanguin. De là un nouvel et fondamental élément de la mise en branle des organes de l'hématopoïèse. Dans notre communication à la Société médicale des hôpitaux sur la maladie de Werlhoff chronique nous nous étions efforcé de démontrer que l'augmentation des hématoblastes suivait une marche progressive inverse de la diminution constante des normoblastes, ou qu'en d'autres termes *la réaction normoblastique de Dominici est en raison inverse de la réaction hématoblastique d'Hayem.* Nous ne croyons cette proposition vraie que pour les cas aigus et subaigus. Pour les variétés chroniques, la vulnérabilité des hématoblastes est telle que des crises effectives ne peuvent se produire, et la réaction normoblastique persiste à l'état permanent pour suppléer à leur insuffisance. Des travaux récents ont tendance à restreindre le rôle des hématoblastes dans la genèse des globules rouges du sang normal. Dominici[2] les considère comme des émanations des mononucléaires clairs ordinaires : il décrit et figure leur développement et leur mise en liberté sous forme de bourgeonnements qui se détachent peu à peu du protoplasma de ces cellules. Le professeur Hayem avait déjà émis une opinion analogue (Le Sang) à laquelle il avait

1. Hayem. *Du sang*, p. 436. La Formation des concrétions intravasculaires (*Rev. Scientif.*, 21 juill. 1883) ; *Leçons sur les maladies du sang*, p. 588-592.

2. Dominici. La moelle osseuse, *in Manuel d'Histologie pathologique* de Cornil et Ranvier, Paris, 1902, Alcan, éditeur. *Le ganglion lymphatique*, 1902. *Œuvre médico-chirurgicale*, n° 30.

cru devoir renoncer. Pour beaucoup d'auteurs ces éléments, dont l'importance est capitale dans les phénomènes de la coagulation, ne joueraient aucun rôle dans la formation des hématies. Ces deux opinions extrêmes nous paraissent conciliables. A l'état normal et après que le rôle des appareils hématopoiétiques est terminé, les hématoblastes suffisent largement à entretenir la proportion normale des globules rouges ; mais sous l'influence des grandes infections dont le premier effet est de frapper l'hématopoièse dans ses sources hématoblastiques, les fonctions de la moelle osseuse qui n'étaient que virtuellement éteintes se réveillent et, sous la double influence indirecte de l'anémie, directe de l'intoxication, entrent en jeu pour remplacer une fonction en partie supprimée et insuffisante. Quant qu'à la réaction lymphopoiétique, nous connaissons déjà sa signification : la multiplication des lymphocytes doit être regardée comme une tendance à exagérer le nombre des mononucléaires clairs, souche d'hématoblastes destinés à réparer dans une certaine mesure les pertes sanguines en globules rouges, mais surtout à favoriser la production d'une fibrine normale capable d'amener la diminution des hémorragies profuses qui constituent un danger permanent.

(*A suivre.*)

VI

L'INOSCOPIE

PAR

André JOUSSET

Chef du laboratoire de la clinique médicale de l'hôpital Beaujon.

I

J'ai récemment exposé[1] dans tous ses détails pratiques une nouvelle méthode générale de recherche des bactéries éparses au sein des liquides de l'économie; méthode s'appliquant particulièrement au bacille de Koch et plus spécialement aux épanchements tuberculeux des séreuses; j'ai fait incidemment au cours de mes essais une série de constatations et d'observations critiques qui formeraient une suite naturelle à cette publication; mais étant donnés leur portée générale et théorique, leurs caractères purement spéculatifs, ces observations me paraissent mieux cadrer avec les habitudes et traditions des *Archives de médecine expérimentale*.

Je rappelle en deux mots les bases du procédé inoscopique. Utiliser la coagulation fibrineuse qui purifie mécaniquement, par une sorte de collage, la plupart des liquides organiques, comme elle purifie les liquides industriels qu'on additionne de blanc d'œuf ou de gélatine. Pour les humeurs incoagulables, provoquer artificiellement la coagulation par addition de fibrine liquide (plasma salé). Examiner le

1. Jousset, *Semaine médicale*, 21 janvier 1903.

coagulum formé (inoscopie) en rejetant systématiquement le reste du liquide dépouillé par cette autofiltration de ses cellules, de ses impuretés, de ses germes microbiens et, par conséquent, devenu inutilisable. Faire cet examen après digestion du caillot dans un petit volume d'un suc gastrique antiseptique n'altérant point les bacilles[1]. Centrifuger l'émulsion bactérienne ainsi formée et examiner le culot par les méthodes ordinaires de coloration.

II

Analysons maintenant en détail le produit de ces manipulations et voyons quelle est la composition histo-chimique du résidu final. Que sont devenus les éléments du caillot : fibrine, globules rouges, globules blancs, bacilles?

Le squelette fibrineux a totalement disparu, peptonisé ; il n'en reste que de rares filaments sinueux. Les globules rouges, en partie déjà dissous par le lavage[2], ont été achevés par le suc gastrique, comme en témoigne la légère teinte brunâtre du produit digéré. Les globules blancs ont été partiellement attaqués, les protoplasmes ont disparu. Des grands mononucléaires, des placards endothéliaux, il ne reste presque rien ; leurs noyaux eux-mêmes sont méconnaissables.

1. Voici la formule de ce suc gastrique :

Pepsine en paillettes (titre 50 du Codex). . .		2 grammes.
Fluorure de sodium		3 —
HCl à 22° Baumé.	ãã	10 centim. cubes.
Glycérine pure.		
Eau distillée.		1 litre.

Le caillot, recueilli par filtration sur un linge stérile, égoutté et lavé, est mis à digérer à l'étuve dans une petite quantité de ce liquide (5 à 30 centimètres cubes, suivant son importance). On agite de temps à autre. La liquéfaction achevée, ou centrifuge dans un tube effilé, on rejette le liquide limpide et on prélève, pour en faire un frottis, la petite bourre de filaments cellulosiques (provenant du linge que l'on a dû racler avec une spatule pour y recueillir la fibrine) que renferme le culot de centrifugation. Une seule préparation, faite avec cette bourre, suffira, mais il faudra l'examiner méthodiquement *sur toute sa surface* à l'aide d'une platine graduée. Coloration à froid par la méthode de Gabbet, *en ne décolorant pas trop*.

2. Ce lavage est indispensable, car un reliquat de liquide séro-albunineux imprégnant le caillot entraverait la peptonisation. De plus, pour les caillots très hémorrhagiques la présence d'hémoglobine en excès rend très dense la solution digérée finale, ce qui est un obstacle à la centrifugation du bacille tuberculeux.

Seuls ont bien résisté les noyaux des polynucléaires et surtout ceux des lymphocytes; en sorte que le fond bleu de la préparation apparaît comme constitué par une agrégation lymphocytaire mélangée de débris filamenteux, nucléiniens. Ce fond est parsemé de particules charbonneuses ou pigmentaires et de poussières diverses, la plupart cellulosiques, absolument inaltérées,

Notons, en passant, ces différences dans la résistance nucléaire; elles sont intéressantes, car il semble qu'il y ait un rapport entre la constitution chimique des noyaux, leur richesse en chromatine et leur résistance à la digestion.

Quoi qu'il en soit, ces débris leucocytaires constituent à eux seuls presque tout le résidu, et souvent ce résidu a été assez considérable dans mes recherches pour que je me sois efforcé de le réduire encore par des artifices chimiques. J'ai employé dans ce but les alcalis; mais la solution de nucléine ainsi formée n'est pas fluide : elle est visqueuse, ce qui empêche de pousser plus loin la centrifugation.

Quant aux bacilles tuberculeux, leur nombre, leur groupement, leur taille, leur forme, leurs réactions colorantes diffèrent presque avec chaque liquide. Il n'est pas possible d'en faire une description d'ensemble.

Nombre. — Le nombre des bacilles dépend du siège de l'épanchement. Il m'a paru plus grand pour les épanchements thoraciques que pour les épanchements abdominaux, fait que l'on est en droit d'attribuer à la capacité du péritoine, à la masse de liquide qu'il peut contenir. J'ai constaté cette influence de la dilution des bacilles dans un cas de tuberculisation granulique que l'autopsie montra être uniformément répartie à la surface des séreuses et où l'épanchement était beaucoup plus abondant dans le péritoine que dans la plèvre. Il dépend encore et surtout de la forme de l'infection tuberculeuse, de l'état des viscères sous-jacents, du degré de caséification des néoplasies tuberculeuses, de leur tendance à l'ulcération ou à l'enkystement fibreux. Dans les pleurésies séro-fibrineuses primitives, l'âge de l'épanchement, l'acuité du processus inflammatoire me semblent jouer un rôle primordial. En effet, les phénomènes

observés *in vitro* ont été précédés de phénomènes analogues effectués dans la séreuse elle-même : l'entraînement des bacilles par la coagulation. Ce processus d'immobilisation mécanique, de collage *in vivo*, est un des actes de la défense de l'organisme. Il en est le prélude obligé; extérieurement il doit donc se traduire par une hyperinose marquée du liquide de ponction. Or, l'expérience a confirmé ces vues théoriques, et de nombreux examens m'ont prouvé qu'en effet les liquides les plus fibrineux étaient bien souvent les moins bacillifères.

Somme toute, le nombre des bacilles trouvés par l'inoscopie est extraordinairement variable, car à côté de pleurésies pour lesquelles l'examen de 10 centimètres cubes de liquide séro-fibrineux peut réveler des milliers de bacilles, il en est où la recherche exécutée sur un demi-litre de liquide aboutit péniblement à la découverte de quelques unités. Tel épanchement pour lequel j'ai fait une numération méthodique et consciencieuse du nombre total des bacilles après examen de tout le résidu de la digestion contenait à peine une cinquantaine d'éléments par litre ! On voit donc qu'il est impossible *a priori* de déterminer la quantité de liquide à prélever pour pratiquer l'inoscopie. On voit aussi combien est aléatoire l'inoculation de ces exsudats peu bacillifères si on se contente d'injecter au cobaye les doses usuelles de 40 à 50 centimètres cubes.

Groupement. — Lorsque les bacilles sont peu nombreux, on les trouve généralement libres; mais quelques-uns peuvent être accolés à un noyau comme s'ils n'avaient encore pu, malgré la dissolution du protoplasma phagocyteur, se dégager de leur cellule. Lorsqu'ils sont nombreux, ils forment quelquefois des amas, des paquets souvent considérables.

Forme. — La morphologie des bacilles est celle que l'on connaît; cependant à côté de formes typiques fines et granuleuses on peut rencontrer dans certaines humeurs des variétés remarquables. D'une manière générale, les bacilles de Koch des épanchements sont plus courts et un peu plus trapus que ceux des crachats de phtisiques; ils peuvent

même figurer de véritables cocco-bacilles (1 à 2 μ), et n'était l'existence dans la même préparation de formes de transition reliant les bacilles courts aux bacilles longs, on croirait n'avoir point affaire aux bacilles de Koch véritables, mais à une déformation artificielle occasionnée par la digestion fluorée. Par contre, très exceptionnellement les bacilles tuberculeux peuvent excéder leur taille habituelle, se ramifier même en prenant l'aspect caractéristique des streptothricées, analogues en cela à ces formes d'involution décrites par Metschnikoff dans les vieilles cultures, par Pétrone dans un cas de lepto-méningite humaine, et par Babes et Levaditi dans une méningite expérimentale. Ils sont quelquefois éventaillés, pénicillés. J'ai observé ces formes anormales dans les épanchements très anciens.

Colorabilité. — Elle est aussi assez variable, et il m'a semblé que les éléments courts gardaient mieux la fuchsine que les éléments allongés. D'une façon générale pourtant les bacilles des épanchements résistent moins à la décoloration par les acides minéraux et organiques que ceux des crachats[1]. (Aussi avons-nous recommandé d'user modérément de la décoloration à leur endroit.) Est-ce la digestion artificielle qui en est cause? Je ne le pense pas, car j'ai trouvé ce même caractère à des bacilles tuberculeux colorés directement, sans digestion préalable, dans un épanchement pleural. Est-ce à une structure, à une qualité chimique de ces bacilles qui formeraient une race spéciale? Cela est possible, mais peu probable, car dans des essais comparatifs, que j'ai exécutés, la chromatophilie s'est montrée la même pour des espèces empruntées au pus et même pour des bacilles témoins empruntés à des cultures. Si l'affinité colorante paraît moindre chez le bacille des sérosités, c'est qu'on la compare au pouvoir tinctorial exceptionnel des bacilles des crachats.

La différence tient donc surtout à l'habitat des germes.

1. L'enrobement par le mucus bronchique explique peut-être cette particularité, de même qu'elle rend compte, en partie, de la résistance spéciale des bacilles des crachats aux alcalis dilués, fait qui a permis à Biedert l'emploi de sa méthode, difficilement applicable aux autres liquides bacillifères.

III

Tel est l'aspect général des préparations obtenues par l'inoscopie. Comme c'est sur cet examen microscopique seul que l'on doit établir le diagnostic, il nous faut, avant de passer à ses applications, faire la critique de la méthode et discuter sa valeur technique et sa portée générale.

En principe, aucune des nombreuses méthodes proposées pour dépister la tuberculose dans les exsudats séro-fibrineux ne saurait équivaloir à la constatation directe dans ces liquides du bacille de Koch vivant ou mort. Aussi cette idée simpliste fut-elle naturellement et justement la première exploitée, et si la bactérioscopie des liquides fut abandonnée par la suite, ce n'est qu'en raison des insuccès et des difficultés que semblait présenter son application.

Les méthodes indirectes surgirent alors nombreuses. Qualités physiques, chimiques, biologiques, histologiques du liquide furent tour à tour mises à contribution. Malheureusement, isolées ou associées, ces méthodes ne peuvent jamais fournir que des présomptions. Toutes reposent sur des interprétations tandis que la présence du bacille a seule la valeur d'un fait. Toutefois, l'inoculation au cobaye, universellement admise comme le meilleur de ces procédés indirects, puisqu'il leur sert habituellement de contrôle, paraît échapper aux critiques précédentes et présenter les plus grandes garanties de certitude.

Il devient donc intéressant de lui comparer l'inoscopie afin d'établir la suprématie définitive de l'une ou de l'autre méthode, afin de savoir qui l'emportera du cobaye ou du microscope?

Dans un précédent article j'ai fait le procès des inoculations et me suis intentionnellement attaché à en faire ressortir les seuls défauts, les avantages de ce procédé étant trop bien établis pour que j'eusse à y insister. Je rappelle brièvement ces défauts.

L'inoculation est une méthode infidèle, en ce sens qu'elle ne dénonce pas toujours et forcément les tuberculoses

mortes, les tuberculoses avirulentes ou à bacilles rares et disséminés; elle est hasardée (mort accidentelle des animaux); elle peut être trompeuse (contamination tuberculeuse préalable); elle est toujours lente.

Au contraire l'inoscopie est un procédé essentiellement rapide puisqu'il fournit en quelques heures les renseignements demandés. Mais c'est surtout un procédé merveilleusement délicat et sensible puisque non seulement il permet de retrouver des bacilles avirulents, mais qu'il permet de passer en revue la *totalité* des germes contenus dans un liquide. Il multiplie, en effet, dans des proportions extraordinaires les chances de succès de l'investigation microscopique, comme en témoigne la comparaison volumétrique des liquides primitifs et du résidu final à examiner. L'expérience montre que ce dernier volume est, pour 50 grammes de sang, de 1/20 de centimètre cube environ; on voit que les probabilités de réussite seront 1000 fois plus grandes après la digestion que si l'on avait à rechercher les bactéries dans le sang lui-même. Pour certaines pleurésies, surtout certaines ascites, le calcul indique des chiffres encore plus élevés, car on peut opérer sur des caillots fibrineux représentant cette fois plusieurs litres de liquide et dont le résidu final, lequel ne dépend que de la teneur en leucocytes (les globules rouges disparaissent par le lavage) n'est guère plus volumineux que pour 100 grammes de sang. Dans ces cas les chances de succès peuvent être multipliées par 40 ou 50000!

Cependant l'exactitude du calcul précédent est subordonnée à une condition, c'est qu'on soit assuré d'obtenir par le collage la réunion totale des éléments figurés flottant dans les liquides pathologiques. On peut, en effet, se demander si la clarification, théoriquement parfaite, l'est bien dans la pratique. Elle l'est quelquefois si l'on a soin de maintenir ces liquides au repos absolu pendant toute la durée de leur coagulation et si la fibrine abondante se rétracte suffisamment; le sérum exsudé peut être alors d'une limpidité absolue et la centrifugation prolongée n'y révéler absolument rien. Mais dans la majorité des cas beaucoup des parti-

cules ne sont pas retenues par le caillot; elles passent entre les mailles du filet, ou s'en détachent au moindre mouvement. Or ces particules détachées sont non seulement constituées par des cellules, mais aussi par des bacilles, comme le prouve l'examen inoscopique fractionné.

Ce fractionnement s'opère de la manière suivante : le caillot initial ou n° 1 est dès sa formation retiré du liquide. Si ce prélèvement est effectué de bonne heure, il survient quelquefois une deuxième coagulation spontanée. Ce caillot n° 2 est retiré à son tour. On provoque alors artificiellement la formation de caillots n° 3 et n° 4 par addition de plasma salé et d'un grand volume d'eau. Ces quatre échantillons sont alors examinés après digestion. Dans tous on peut trouver des bacilles. Mais il est juste d'observer que leur nombre va rapidement en décroissant et que le premier caillot est beaucoup plus bacillifère que le dernier.

Cette expérience montre donc qu'un petit nombre de bacilles peut échapper à la recherche; elle explique d'une part les succès encore assez nombreux obtenus par l'inoculation du sérum seul (30 p. 100 dans les premières inoculations de Gombault et Chauffard), mais elle explique encore mieux les résultats presque constamment positifs que l'on obtient par inoculation de la fibrine.

Tel est l'actif dans le bilan de l'inoscopie. Voyons quel est le passif.

L'inoscopie ne donne aucunement la mesure de la virulence d'un épanchement; or, il peut être intéressant pour le médecin de savoir distinguer une tuberculose très active, tuant rapidement le cobaye, d'une tuberculose totalement inactive ou d'une tuberculose localement nécrosante, mais incapable de généralisation. La nouvelle méthode ne nous donne aucunement la mesure de la nocivité du bacille; elle est inférieure en cela à la méthode biologique.

Mais son principal inconvénient réside, comme je l'ai déjà dit, dans sa sensibilité même, car les causes d'erreur croissent comme la sensibilité des méthodes et, instrument perfectionné, l'inoscopie est en effet d'un maniement délicat.

La moindre erreur de technique, la moindre négligence dans le nettoyage des vases et instruments de ponction, la

moindre faute d'antisepsie au cours des prélèvements peuvent mener à des conclusions erronées, presque dangereuses.

Des bacilles morts, attachés aux parois des vases à la suite de ponctions antérieures; des souillures provenant de l'air et entraînant la pullulation accidentelle de germes non pathogènes offrant les caractères morphologiques ou la colorabilité spéciale du bacille de Koch, tels sont les principaux éléments de cette confusion.

Il est certain que des risques de cet ordre n'existent pas avec l'inoculation au cobaye; mais faut-il pour cela conclure à l'abandon de l'inoscopie? Nullement, et j'estime que ces vices sont plus théoriques que réels.

Il est, en effet, facile de prendre les précautions spéciales que j'ai indiquées et qui, si on veut bien les comparer aux soins minutieux avec lesquels la pratique de l'antisepsie a familiarisé aujourd'hui médecins et chirurgiens, ne sont que jeux d'enfants; on évitera ainsi de prendre pour bacilles pathogènes des bacilles tuberculeux erratiques, des souillures accidentelles introduites par une ponction antérieure. L'ébullition d'un quart d'heure dans une lessive de potasse à 10 p. 100, suivie de rinçage et de stérilisation, sont des garanties suffisantes.

Reste pourtant la grave question des pseudo-bacilles tuberculeux, des bactéries dites acidophiles, bacilles acido-résistants ou « paratuberculibacilles »[1], suivant l'expression d'Arloing. On en connaît actuellement une dizaine de types, correspondant à des habitats divers, où figurent les revêtements cutané et muqueux, et le tube digestif de l'homme. Objectivement ils peuvent absolument simuler le bacille de Koch et l'on peut d'autant moins tabler sur la morphologie pour établir la distinction que la forme des bacilles inoscopés n'est pas toujours la forme classique fine et granuleuse.

L'affinité chromatique elle-même n'est pas un critérium suffisant; aucune des méthodes tinctoriales qu'on a tour à tour proposées ne présente de garantie absolue. Nous avons

1. Voir l'intéressant travail de Potet. *Thèse* de Lyon, 1902, Paris, J.-B. Baillière.

dans ce but essayé la décoloration par l'acide nitrique, l'acide sulfurique et divers acides organiques, avec ou sans dégraissage préalable par la soude alcoolique, sans pouvoir trouver dans ces traitements divers les bases d'une différenciation spécifique absolue. Bien mieux, on sait que sur des préparations faites avec des bacilles provenant d'une même culture, certains d'entre eux se présentent entièrement décolorés à côté d'autres bacilles rose pâle et d'autres ayant fortement retenu la fuchsine. L'objection tirée de la présence possible d'espèces acidophiles paraît donc sérieuse et, pour la discuter sérieusement, il est nécessaire d'établir des catégories et de distinguer l'examen inoscopique des sérosités de celui du sang et des urines.

J'estime qu'en matière de sérosités (liquides pleuraux, abdominaux, articulaires, hydrocèles vaginales et liquides céphalo-rachidiens), cette cause d'erreur n'existe absolument pas si l'on recueille, ce qui est facile, ces humeurs par un prélèvement aseptique. Ayant déjà pratiqué une cinquantaine d'examens de sérosités, *je n'ai jamais eu à enregistrer de fait de ce genre mettant en défaut l'inoscopie*[1], et certains de ces liquides albumineux, c'est-à-dire éminemment altérables, sont restés des mois entiers à la température de mon laboratoire sans cultiver.

Il serait d'ailleurs facile de se mettre à l'abri d'une fausse interprétation avec le surcroît de précautions que voici :

1° En pratiquant la digestion de la fibrine dès que la coagulation est achevée;

2° En remplaçant le séjour à l'étuve à 37° par un chauffage à 50 ou 55°, favorable à la digestion peptique, tout à fait défavorable à la plupart des végétations microbiennes. D'ailleurs la fluoration du suc gastrique instituée à dessein a pour effet de parer à cet inconvénient;

3° En contrôlant au besoin l'asepsie de la ponction par l'ensemencement d'un échantillon du liquide soustrait. Si cet ensemencement est rapidement fertile et qu'il s'y déve-

1. Tous mes examens inoscopiques ont été confirmés par l'inoculation au cobaye, l'autopsie des malades ou l'évolution de l'affection.

loppe des espèces en forme de bâtonnets, on est en droit de tenir pour suspect le résultat fourni par l'inoscopie; si, au contraire, l'ensemencement reste stérile dans ces mêmes délais ou qu'il ne se développe dans le milieu que des espèces du genre coccus, on peut tenir pour certains les renseignements fournis par l'examen direct. On sait en effet, que seul parmi les bacilles acidophiles[1] le bacille tuberculeux ne croît pas rapidement dans les milieux de culture usuels.

Mais si l'inoscopie peut s'appliquer avec sécurité aux épanchements des séreuses, il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit des urines ou du sang.

Le danger pour les urines réside en la présence toujours possible au voisinage du méat des bacilles acidophiles du smegma, et hormis les cas de cathétérisme exécuté sous le couvert de l'antisepsie la plus minutieuse des voies d'excrétion, il sera préférable comme je l'ai déjà dit[2] d'abandonner l'inoscopie de l'urine pour l'inoculation.

Reste le sang, qui passe généralement pour un milieu aseptique, croyance basée sur ce que nous voyons tous les jours préparer dans un but thérapeutique ou expérimental des sérums absolument purs par une simple saignée aseptique et sans tyndallisation consécutive. Mais ces faits peuvent s'interpréter très différemment :

Ou le sang est réellement stérile au moment de la saignée, surtout si celle-ci s'effectue longtemps après le repas ou, ce qui est plus probable, les germes existent, mais ils sont emprisonnés par le caillot cruorique, par un collage qui purifie le sérum. C'est ainsi, que dans bien des recherches, nombre d'ensemencements du sang au cours de septicémies avérées, demeurent infertiles si l'on n'a soin par un artifice (agitation, dilacération) de supprimer cette purification automatique due à la coagulation.

De la pureté du sérum on ne peut donc conclure à la pureté du sang et ce fait depuis longtemps connu de la septicité physiologique du sang (notamment au cours de la di-

1. Il faut en exempter le bacille de la lèpre qui, dans la pratique est négligeable.

2. Jousset, *Sem. méd.*, 1903, p. 23.

gestion), je l'ai pu contrôler bien des fois par l'inoscopie.

Or si l'intestin, foyer principal de cette infection, ne possède pas en sa muqueuse une barrière suffisant à protéger à l'état normal[1] le système circulatoire contre l'envahissement septique, que sera-ce au cours des maladies ulcératives de ses parois, de la tuberculose, de la dothiénentérie notamment ? bacilles et surtout pseudo-bacilles qui végètent à profusion dans les produits de la digestion[2], pourront au même titre se roncontrer dans le sang.

Dans deux cas de fièvre typhoïde reconnue telle dans la suite par l'évolution de la maladie et les résultats du séro-diagnostic, j'ai pu constater la présence de bacilles acidophiles fins, très courts (2 à 3 μ) souvent incurvés et qui auraient pu prêter à la confusion avec le bacille de Koch. L'inoculation, la culture rapide sur pomme de terre (culture luisante et grisâtre) me démontrèrent qu'il s'agissait d'une tout autre espèce.

Ces faits sont d'autant plus intéressants qu'on pouvait fonder certaines espérances sur l'inoscopie pour aboutir rapidement au diagnostic différentiel de la dothiénentérie et de certaines tuberculoses à forme typhoïde. Ils montrent combien devront être prudentes les conclusions de l'inoscopie appliquée au sang et la nécessité du contrôle de la culture tel que nous l'avons formulé précédemment.

En résumé, si la méthode des inoculations présente de graves défauts, la méthode inoscopique n'en est pas exempte. D'un côté infidélité et lenteur, de l'autre incertitude de certains résultats. Aussi, loin de s'exclure ou de se desservir, doivent-elles se prêter un mutuel secours et se contrôler réciproquement. Associées elles resteront les méthodes de choix.

IV

J'arrive aux résultats généraux fournis par la méthode dans ses applications cliniques et à la critique de certains

1. Voir à ce sujet les intéressantes recherches de Nicolas et Ducos (*Soc. de Biol.*, 1902) concernant le passage du bacille tuberculeux dans le canal thoracique.

2. Tel le bacille acidophile décrit par Mironescu (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1901, p. 497).

de ces résultats pour lesquels on a cru devoir fournir une interprétation assez inattendue.

Ayant démontré par l'inoscopie l'immensité grandissante du champ déjà trop vaste de la tuberculose des séreuses, ces résultats ne laissèrent pas que d'étonner et il me fut objecté que cette diffusion du bacille de Koch, cette *panbacillose*, loin de modifier nos conceptions sur la pathogénie de certaines affections, restreignait considérablement la valeur pathognomonique attribuée à la présence du bacille et n'aboutissait à rien moins qu'à faire admettre son caractère banal et contingent. Cette fois le reproche ne s'adressait plus à la méthode, mais au bacille lui-même ; bref, le mot de *saprophytisme* était prononcé.

Certains faits peuvent, en effet, donner du crédit à cette conception. Et voici l'argumentation que l'on pourrait proposer en faveur du saprophytisme des épanchements des séreuses, car nous écartons à dessein, étant donné ce que nous venons de dire au paragraphe précédent, les bacillémies et les bacilluries tuberculeuses. Elle est empruntée à la statistique, à l'anatomie pathologique, à l'évolution de ces épanchements.

La fréquence, pour ne pas dire la constance du bacille de Koch dans les exsudats séreux, est au premier abord assez étonnante. Dans ma première statistique, je l'ai en effet rencontré 23 fois sur 23 cas de pleurésie et très fréquemment dans des ascites imputées à la cirrhose alcoolique. A mon avis, cela prouve simplement :

1° Que la plèvre, enveloppe du plus tuberculisable et du plus tuberculisé des viscères, est non moins fréquemment atteinte que le poumon lui-même et, de même que la tuberculose des organes abdominaux est moins fréquente que la tuberculose pulmonaire, de même les ascites tuberculeuses sont relativement moins fréquentes que les pleurésies tuberculeuses.

D'ailleurs, malgré leur nombre imposant, je n'ai jamais soutenu que toutes les pleurésies fussent tuberculeuses et il m'a été donné depuis, grâce à l'obligeance de M. Troisier, d'observer un cas de pleurésie séro-fibrineuse ayant toutes

les apparences de la pleurésie primitive tuberculeuse, de la pleurésie *a frigore* et ne contenant pas de bacilles.

Cette observation concerne une femme de 56 ans, robuste, bien portante, exempte de toute affection cardiaque ou pulmonaire, qui sans cause apparente, sans antécédents pulmonaires, sans fièvre, fut prise de malaise avec toux légère et chez laquelle se forma un gros épanchement qu'on fut obligé de ponctionner deux fois (3 litres en tout). Cet épanchement très riche en fibrine contenait un mélange en proportions équivalentes de polynucléaires de lymphocytes et de placards endothéliaux. Aucune forme microbienne à l'inoscopie ; pas de bacilles de Koch. L'inoculation de la fibrine retirée d'un quart de litre de liquide amena un amaigrissement profond des cobayes inoculés, mais aucune septicémie, aucune lésion locale. La malade guérit rapidement et parfaitement ; l'évolution de sa pleurésie n'avait pas duré plus d'un mois.

Il existe donc encore des épanchements sans bacilles, même parmi les pleurésies, et l'aphorisme bien connu de M. Landouzy ne doit pas être pris au pied de la lettre ;

2° Que, malgré les apparences et l'absence des lésions considérées jusqu'alors comme spécifiques, *la tuberculose hépatique comme la tuberculose péritonéale peuvent revêtir exactement l'aspect clinique, voire anatomique, de certaines péritonites et hépatites alcooliques.* L'absence de lésions tuberculeuses, au sens descriptif du mot, n'exclut pas la tuberculose et si la granulation simple ou composée en représente le type le plus habituel, elle n'en est pas le type unique et exclusif. Autrement dit, le bacille tuberculeux qui crée le plus souvent des granulations et de la sclérose peut susciter des réactions anatomiques nombreuses, polymorphes, pouvant même aller par une insensible gradation jusqu'à l'*amorphisme.* Je me propose d'ailleurs de revenir avec preuves à l'appui sur cette conception qui a été pour moi l'idée fondamentale et directrice de bien des expériences. Mais déjà ce que nous avons avancé avec M. Tuffier [1] au sujet des hydrocèles vaginales n'est qu'un cas particulier de cette loi très générale et un premier pas vers sa démonstration.

La curabilité, l'évolution bénigne de la plupart de ces

1. Tuffier, *Bull. Soc. chir.*, 28 janvier 1903.

épanchements bacillifères peut-il être invoqué à l'appui du saprophytisme ? Certainement non. Nombre de tuberculoses avérées granuleuses, des séreuses guérissent aisément, nous savons même que ces formes comptent parmi les tuberculoses essentiellement curables.

Cet argument n'aurait donc aucune valeur.

En résumé, ni la fréquence des épanchements bacillifères, ni l'absence de lésions spécifiques, ni l'innocuité relative du bacille ne peuvent faire conclure à son rôle saprophytique.

Il reste pourtant des cas dont l'interprétation est malaisée. Ce sont ceux où les bacilles sont rarissimes, et ceux, encore plus troublants, où avec cette oligobacillose existe un autre processus pathologique (cancer, infarctus) suffisant à expliquer à lui seul l'hydropisie séreuse.

Dans ces cas, peut-on attribuer à ces quelques unités bactériennes ainsi constatées une importance morbifique aussi disproportionnée ? Et ces bacilles ne sont-ils pas plutôt de simples et inoffensifs spectateurs assistant sans y contribuer au drame pathologique, par le fait des hasards de ce parasitisme latent et généralisé que beaucoup aujourd'hui tendent à admettre [1] ?

Au premier groupe de faits il est facile de répondre que de la constatation, par l'inoscopie, d'un très petit nombre de bacilles dans un liquide organique, on ne peut nullement conclure à leur inefficacité pathogénique, car ils peuvent être hypervirulents ou très toxinigènes. De plus, ces bacilles retirés de la plèvre, du péritoine ne sont jamais que des témoins d'une infection peut-être beaucoup plus profonde de la séreuse ; témoins précieux, il est vrai, mais qui ne donnent jamais la mesure du nombre des bacilles demeurés dans la cavité ponctionnée, en vertu de ce mécanisme d'englobement néomembraneux dont nous avons précédemment parlé.

Mais voici une espèce plus embarrassante :

Dans un cas de pleurésie unilatérale bacillaire reconnue

1. Leray, *Méd. mod.*, 1902, n° 46, et Courmont et Potet, *Arch. méd. exp.*, 1903, n° 1.

telle par l'inoscopie et l'inoculation[1], l'autopsie démontra tout d'abord l'existence d'un envahissement cancéreux des ganglions du médiastin avec métastase secondaire symétriquement distribué dans les plèvres et le poumon. L'examen inoscopique ne pouvant aucunement être incriminé puisqu'il était heureusement appuyé et contrôlé par le succès de l'inoculation au cobaye, il paraissait logique et obligatoire d'invoquer le saprophytisme tuberculeux, lorsqu'une investigation minutieuse fit découvrir un noyau pulmonaire souspleural, crétacé, fort ancien et vraisemblablement tuberculeux. Mais avait-on le droit de rattacher la pleurésie à cette lésion minuscule très ancienne plutôt qu'aux volumineuses lésions cancéreuses avoisinantes?

Dans des cas de superpositions morbides de ce genre, de deux affections également hydropigènes, mais d'inégale importance volumétrique, n'est-il pas plus naturel d'attribuer l'épanchement à celle des lésions qui semble la plus envahissante, partant, la plus active? Cela est peut-être plus naturel, mais n'est assurément pas plus logique et dans ce cas particulier, quelque paradoxal que cela parût, je n'ai point hésité à attribuer au bacille tuberculeux la responsabilité de la pleurésie. Outre, en effet, que cette pleurésie unilatérale répondait précisément au poumon porteur du tubercule crétacé alors que les nodules cancéreux corticaux étaient également disséminés sous les plèvres droite et gauche, différence assez inexplicable et peu en faveur de l'origine cancéreuse de l'épanchement, on ne pouvait invoquer la massivité et la disproportion des lésions pour établir en faveur du cancer une sorte de préséance et d'antériorité dans l'acte morbide. Depuis quand, en effet, la nocivité d'un agent pathologique (microbe, venin, poison) peut-elle se mesurer au volume des désordres qu'elle occasionne, à l'extension de ses lésions matérielles; et puis, si, retournant l'argument, les formations tuberculeuses l'emportaient sur les néoplasies cancéreuses, dirait-on avec la même désinvolture que dans cette association le cancer a évolué en

1. Nous devons à notre ami le Dr Soupault, que nous remercions bien vivement, la communication de ce fait d'un si haut intérêt.

saprophyte? Non, cette conception par trop large du saprophytisme, dangereuse à admettre, en principe, puisqu'elle ne tend à rien moins qu'à dépouiller complètement la clinique du contrôle de la microbiologie, admissible à la rigueur pour les cas d'infections polymicrobiennes, admissible surtout pour les sécrétions accessibles aux contaminations venues de l'extérieur (crachats), admissible à un certain degré pour le sang, ne l'est plus pour les liquides qui s'accumulent dans des cavités aussi parfaitement closes que le sont les séreuses, et lorsque notamment on rencontre dans ces séreuses une seule variété bactérienne, il me semble qu'on est absolument en droit de la rendre responsable des désordres constatés; à défaut d'autre agent pathogène, il vaut mieux incriminer celui qu'on voit qu'un agent hypothétique invisible.

Et si parfois cette constatation gêne nos vieilles conceptions pathogéniques et trouble notre diagnostic plus qu'il ne l'aide, il ne faut pas se hâter de crier à la faillite du laboratoire et à la supériorité de la clinique, mais reviser nos idées et faire le procès de nos interprétations scientifiques plutôt que celui des méthodes et de leurs perfectionnements.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les Tumeurs du rein, par **J. Albarran**, professeur agrégé à la Faculté de médecine de **Paris**, et **L. Imbert**, professeur agrégé à la Faculté de médecine de **Montpellier**. Un volume grand in-8° avec 106 figures dans le texte en noir et en couleurs. Paris 1903, (**Masson** et Cie, éditeurs), 20 francs.

Les auteurs de cet ouvrage ont eu pour but de faire connaître toutes les idées nouvelles qui ont surgi dans ces dernières années, et l'on pourra se convaincre qu'ils n'y ont pas ménagé leurs efforts, par un simple coup d'œil jeté sur les vingt pages compactes de bibliographie qui terminent le volume. Ils ont voulu également faire connaître leur opinion raisonnée sur toutes les questions, de l'anatomie pathologique à la thérapeutique. Leur expérience de la chirurgie rénale, de même que l'étude attentive de très nombreuses pièces opératoires ou d'autopsie, leur ont permis de prendre parti et de baser leur opinion sur des preuves convaincantes; il était nécessaire pour cela de s'appuyer sur de nombreuses figures et surtout sur des dessins originaux qui n'ont pas été ménagés.

L'ouvrage est divisé en cinq parties : la première, de beaucoup la plus importante, comporte l'étude des *tumeurs du parenchyme rénal chez l'adulte*. Elle débute par un chapitre d'anatomo-pathologie et de pathogénie dans lequel les auteurs ont longuement étudié toutes les idées récentes si originales sur le mode de développement des tumeurs du rein.

Les chapitres suivants sont consacrés aux symptômes et aux diagnostics : nous y signalerons une étude très complète de la fonction urinaire d'après l'épreuve du bleu de méthylène, la cryoscopie, le cathétérisme urétral, les séparateurs, etc. Enfin le chapitre du traitement a été l'objet d'une attention particulière. Ce chapitre se termine par une statistique très étendue des résultats éloignés de la néphrectomie.

La deuxième partie comprend les *tumeurs du rein chez l'enfant;* la troisième est consacrée aux *néoplasmes primitifs du bassinet et de l'urètre*. La quatrième partie, les *kystes du rein*, comprend les kystes

des néphrites, les grands kystes séreux et le rein polykystique. Enfin dans la dernière partie MM. Albarran et Imbert ont fait l'étude des *tumeurs paranéphrétiques* dont ils ont recueilli 71 cas.

La courte analyse que nous venons de donner de cet important ouvrage suffira à montrer que les auteurs ont eu, avec le souci d'être complet, celui de fixer l'état réel de nos connaissances actuelles sur les tumeurs du rein.

L'Insuffisance surrénale, par MM. **Émile Sergent**, ancien interne, médaille d'or des hôpitaux, et **Léon Bernard**, chef de clinique à la Faculté. — Ouvrage couronné par la Faculté de médecine de Paris (prix Saintour, 1902). Petit in-8. (*Encyclopédie scientifique des Aide-Mémoire.*) — Broché 2 fr. 50. Cartonné 4 francs. Paris, 1903. Masson et Cie, éditeurs.

Le but de cet ouvrage est de montrer l'importance primordiale de l'insuffisance surrénale dans la pathologie des lésions capsulaires pour lesquelles elle est ce que l'insuffisance hépatique est pour les lésions du foie.

Ce livre est divisé en deux parties. La première est consacrée à l'insuffisance surrénale expérimentale; une revue analytique et critique des principales recherches entreprises dans ces dernières années dans le domaine physiologique expose l'état actuel de nos connaissances sur les fonctions des capsules surrénales et sur les effets produits par leur destruction expérimentale; de cet exposé est dégagé le syndrome de l'insuffisance expérimentale.

A la lumière de ces faits, les auteurs abordent l'étude de l'insuffisance surrénale humaine. Cette deuxième partie, véritablement neuve et originale, a reçu un développement beaucoup plus considérable que la première. Après la description des diverses lésions des capsules surrénales, vient une étude analytique des symptômes qu'elles peuvent entraîner, et que les données physiologiques permettent de grouper en deux catégories, suivant qu'ils sont fonction d'insuffisance (asthénie, etc.), ou effets d'irritation sympathique (mélanodermie, etc.).

Ainsi apparaît la nécessité de la disjonction proposée par les auteurs, entre la maladie bronzée d'Addison, qui suppose l'existence de la mélanodermie, et les syndromes d'insuffisance surrénale pure constitués par l'association, en proportions variables, des divers symptomes d'origine purement capsulaire. Ces différents syndromes surrénaux, lents ou aigus, sont décrits avec netteté, d'après un grand nombre d'observations.

La pathogénie est ensuite discutée méthodiquement; les auteurs montrent le rôle primordial joué par la topographie de la lésion, qui entraîne la mélanodermie, si elle atteint la périphérie de l'organe; puis

ils insistent sur l'importance des lésions microscopiques dans l'interprétation des accidents aigus qui éclatent alors que la destruction glandulaire est macroscopiquement peu étendue; enfin, ils ne négligent pas le rôle des infections et intoxications intercurrentes, et, en dernière analyse, concluent à la nécessité d'admettre, à côté de l'insuffisance absolue, l'insuffisance relative.

Ces considérations doctrinales sont clairement synthétisées dans un chapitre d'ensemble où la définition et la séméiologie de l'insuffisance surrénale humaine se dégagent avec netteté.

Après quelques considérations pratiques sur l'importance de cette notion nouvelle, tant au point de vue clinique qu'au point de vue médico-légal, l'ouvrage se termine par un chapitre de thérapeutique, dans lequel l'histoire de l'opothérapie surrénale, jusqu'à ces derniers mois, trouve naturellement sa place.

La Médication hémostatique, par **P. Carnot**, docteur ès sciences. chef du laboratoire de thérapeutique de la Faculté de médecine de Paris, N° 32 de l'*Œuvre Médico-chirurgicale* (Dr Critzman, directeur). 1 brochure gr. in-8° (Paris, 1903. Masson et Cie, éditeurs). 1 fr. 25.

Ce travail, le seul qui existe actuellement sur la médication hémostatique moderne, comprend l'étude physiologique et pratique du mécanisme intime de l'hémostase spontanée qui présente pour le thérapeute et le praticien un intérêt primordial; puis l'examen approfondi de la médication hémostatique locale et de la médication hémostatique générale, vaso-constrictrice ou coagulante. L'auteur passe en revue les méthodes nouvelles et anciennes : l'action de la *chaleur* et de l'*adrénaline*, de l'*ergotine*. de la *gélatine*, avec ses médications multiples, du *chlorure de calcium*, coagulant général hors ligne, de la *ferropyrine*, de l'*eau oxygénée*, de la *cocaïne*, etc. Toutes ces substances hémostatiques sont étudiées dans une série de chapitres d'une clarté et d'une concision remarquables qui constituent une monographie complète de cette importante question de médecine d'urgence.

Coloration des bacilles acido-résistants, par **J. Nikitine** (*Arch russes de Pathol., de Médec. clin. et de Bact.*, t. XIV, f. 4, p. 585).

L'étude de diverses espèces de bacilles acido-résistants amène l'auteur à cette conclusion que si la coloration par le gram peut être détruite par l'action des acides et des alcalins, sans être modifiée par les substances qui attaquent les graisses, dans le ziehl ces derniers agissent comme les acides dans les alcalins.

De tous les bacilles acido-résistants, le bacille de Koch semble être le plus résistant, grâce à la faible solubilité de la matière grasse qu'il contient.

L'action préalable des acides et des alcalins peut être mesurée par l'intensité de la dissociation électrolytique du réactif; par contre, la décoloration par les acides dépend non pas de la nature, mais du titre de ces derniers.

L'acide acétique glacial additionné d'alcool acétone permet de distinguer le bacille de Koch des autres bacilles acido-résistants qui lui ressemblent.

S. Broïdo.

Culture du pneumocoque sur milieu hémoglobinisé, par **F. Rymovitch** (*Arch. rus. de Path., de Méd. clin. et de Bacher*, t. XIV, f. 2, p. 702).

L'auteur a constaté qu'en additionnant la gélose d'hémoglobine dans la proportion de 1 : 3, on obtient un milieu dans lequel le pneumocoque conserve sa vitalité pendant plusieurs semaines (6 à 8), surtout si on garde la culture à 36-38°; il faut seulement veiller à ce qu'elle ne sèche pas. Dans ces conditions la vitalité est parfaitement conservée, sans qu'il y ait besoin de faire des réensemencements quotidiens.

En outre, le pneumocoque donnant à ce milieu assez rapidement (à partir du second jour) une teinte gris brunâtre opaque et le ramollissant un peu, on peut utiliser cette propriété pour isoler le pneumocoque, par exemple lorsqu'il s'agit de reconnaître sa présence sur la conjonctive normale : ses colonies sont entourées d'une zone d'hémoglobine modifiée; on n'a alors qu'à contrôler la nature de ces colonies.

S. Broïdo.

Essais de ravivement du cœur, par **A. Kouliabko**. Bolnitch. Gaz. Botkina, 1902, p. 1 278 et 1755 et Rouski Wratch, 1902, p. 1 440. **Études sur l'utérus isolé**, par **Kourdinovsky** (Rousky Wratch, 1902, p. 1 933).

Récemment Locke a fait connaître un nouveau procédé permettant de maintenir la vitalité du cœur pendant d'assez longues heures. Ce procédé consiste à faire circuler dans le cœur un liquide spécial saturé d'oxygène et maintenu à la température du corps, et dont la composition est la suivante : $NaCl$ — 0,9 p. 100, KCl — 0,02 p. 100, $CaCl^2$ — 0,02 p. 100, $NaHCO^3$ 0,01 à 0,03 p. 100 et saccharose 0,1 p. 100.

M. Kouliabko a recouru à ce procédé pour étudier le dicrotisme des contractions cardiaques et l'action de divers poisons et toxines.

A cette occasion il a pu constater la résistance toute particulière du cœur : des doses dix fois mortelles pour l'organisme en entier provoquaient à peine l'affaiblissement ou l'arrêt des contractions; encore dans ce dernier cas suffisait-il de faire laver pendant un certain temps le cœur par le liquide circulant pour le ranimer.

Mais le phénomène le plus intéressant est le suivant :

Après avoir excisé le cœur d'un animal tout à fait sain, tué par la saignée, on faisait circuler dans le viscère enlevé le liquide de Locke; dans ces conditions le cœur pouvait être ranimé, c'est-à-dire ses contractions pouvaient être rétablies même après un intervalle de *trois à cinq jours*. D'autres expériences faites dans les mêmes conditions de circulation, mais sur des cœurs d'animaux venant de succomber à une maladie (entérite aiguë, néphrite) et le cœur étant enlevé du cadavre déjà froid de l'animal (14 à 112 heures après la mort), — ont donné les mêmes résultats : les contractions ont pu être rétablies après 1/2 — 1 h. 1/2 d'action du liquide de Locke.

L'auteur passa alors aux expériences sur le cœur humain, notamment sur le cœur d'un enfant de trois mois, mort de pneumonie; le cœur fut excisé le lendemain de la mort. Au bout de 20 minutes de circulation du liquide les contractions y reparurent également et persistèrent pendant une heure.

Il est inutile d'insister sur l'importance de ces faits au point de vue de la possibilité, avec un perfectionnement de la technique, de ranimer les sujets ayant succombé à une syncope réflexe par exemple, ou par le chloroforme.

Les expériences de M. Kourdinovsky sont également du plus haut intérêt. Il a appliqué la même technique à l'étude des contractions utérines et de l'action des divers médicaments sur l'utérus excisé et enlevé de l'organisme, notamment des médicaments agissant sur le muscle utérin. Ainsi par exemple il a vu l'utérus se contracter violemment et se tétaniser même sous l'influence d'un liquide de Locke additionné d'hydrastine. Mais la partie la plus curieuse (pour le moment) de ces expériences est celle dans laquelle, ayant excisé un utérus de lapine pleine et l'ayant placé dans une chambre humide sur sa table de travail, il a pu ainsi *de visu* suivre pas à pas toutes les phases de la parturition, expérience qui pourra sans doute aussi être utilisée un jour en médecine opératoire obstétricale.

S. Broïdo.

Le Surra americain ou mal de Caderas, par **Frédéric Sivori** et **Emmanuel Lecler** (*An. du min. d'Agricul. Argentin*, t. 1, n° 1).

Il existe dans les régions centrales de l'Amérique du Sud une maladie équine caractérisée par l'amaigrissement excessif et l'incoor-

dination du train postérieur. Selon les pays, cette affection porte le nom de *Peste de cadeiras* (Brésil), mal de caderas ou *Tumby-babá* ou *Tumby-á* (Paraguay, R. Argentine). Importée depuis une quarantaine d'années à peine, la maladie fait des ravages dans ces pays et cause une mortalité très grande, sévissant surtout d'avril à septembre. Cette affection étant due aux trypanosomes, les auteurs proposent de la désigner sous le nom de *surra américain*.

Le mal de caderas ou surra américain, qui, dans certaines régions, s'attaque aussi aux mulets, ânes et vaches, se présente surtout sous deux formes : médullaire présentant elle-même deux variétés : parexique (ataxie du train postérieur) et paralytique, et la forme cachectique, avec amaigrissement extrême et anémie progressive. Dans la forme médullaire, variété parexique, la mort survient au bout de 6 mois à un an; par contre, la variété paralytique évalue très rapidement : en 8 à 15 jours; dans la forme anémique la mort survient au bout de 3 semaines à 3 mois. Jamais, ni dans l'une, ni dans l'autre forme, les auteurs n'ont observé de guérison spontanée. Dans les deux formes ils ont toujours trouvé des trypanosomes dans le sang, identiques à ceux décrits dans le Sura et le Nagana; dans la forme paralytique leur présence est plus difficile à constater; pour faciliter leur recherche on injecte du sang des animaux malades à des chevaux, chiens, souris ou rats.

Les lésions qu'on constate varient selon les formes; dans la forme anémique on trouve la transformation gélatineuse du tissu adipeux, mais aucune lésion médullaire, tandis que, en cas de parésie, on trouve de la polynévromyélite disséminée infiltrante péri-artérielle. La rate est augmentée dans les deux cas, mais surtout dans les formes paraplégiques.

L'injection du sang des animaux malades donne la même maladie, mais généralement sous forme d'anémie progressive. Les trypanosomes se multiplient rapidement dans le sang de l'animal inoculé et provoquent la mort au bout d'un temps variable; parfois l'infection peut être chronique et dans un cas (brebis) MM. Sivori et Lecler ont observé un état très satisfaisant au bout de 8 mois. Ces auteurs ont également observé des formes d'involution du parasite, qu'ils considèrent comme le commencement de la dégénérescence et de la mort; cependant certaines formes d'involution conservent leur vitalité. La durée de cette dernière est variable; elle peut parfois persister plusieurs heures après la mort de l'hôte du trypanosome. Le placenta semble constituer une barrière infranchissable pour le parasite.

Le sérum des malades *agglutinerait* les parasites en donnant ainsi ces amas de trypanasomes, interprétés autrefois par les uns comme phénomène de conjugaison, par les autres comme étant une phase de multiplication. Le sérum obtenu avec le sang extrait quelques moments avant la mort, possédait des propriétés énergiques d'agglomération pour

le trypanosome d'autres chevaux et devenait trop paralytique pour ses propres parasites.

Comme le Nagana et le Surra, le mal de caderas est transmis par les taons et les mouches féroces (mosca brava) ou stomoxes, ainsi que le prouvent les expériences de MM. Sivori et Lecler; on peut aussi trouver des trypanosomes dans les puces des chats infectés, par exemple.

Disons en terminant qu'il résulte des recherches de MM. Sivori et Lecler que si le trypanosome du surra américain paraît identique à celui du Nagana et du Surra asiatique il diffère complètement de celui de la syphilis équine ou *durine* et du trypanosome Lewisi ou trypanosome des rats.

S. Broïdo.

Le Gérant : Pierre Auger.

15e Année. Mai 1903. N° 3.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR L'IMPLANTATION DE L'OS MORT AU CONTACT DE L'OS VIVANT

PAR

V. CORNIL et P. COUDRAY

Dans des travaux antérieurs [1], nous avons étudié les phénomènes qui suivent la réimplantation de la rondelle cranienne détachée par le trépan, et nous avons vu que cette rondelle ne continue pas à vivre comme on le croyait autrefois, qu'elle est progressivement résorbée et remplacée par un tissu ossiforme de nouvelle formation. La durée du processus de substitution est de trois à quatre mois.

Dans le présent mémoire, dont les conclusions ont été présentées par le professeur Lannelongue à l'Académie des Sciences dans la séance du 16 février 1903, nous poursuivons une étude comparative sur l'implantation de l'os mort.

I. — HISTORIQUE

Billroth, puis Kölliker, dans des recherches déjà anciennes, introduisant des chevilles d'ivoire dans de l'os vivant,

1. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, juillet 1902, et *Arch. de méd. expérim.*, sept. 1902.

avaient constaté que l'ivoire était, au bout d'un certain temps, érodé et subissait une résorption lente, mais certaine.

Leurs expériences ont été reprises par Lannelongue et Vignal[1] qui ont examiné non seulement l'action de l'ivoire, mais aussi celle de l'os mort proprement dit.

Ces auteurs enfoncent dans le tibia d'un lapin, jusque dans le canal médullaire, un clou d'os pris dans un vieil humérus stérilisé, puis ils font pénétrer dans le tibia d'un autre lapin une cheville d'ivoire. Les animaux sacrifiés au bout de deux mois et trois jours, on constate que la cheville d'ivoire n'avait subi qu'une minime résorption, tandis que le clou d'os mort, fragmenté et détruit dans la partie médullaire, était pénétré par des ossifications médullaires et entouré de productions osseuses provenant de l'os voisin, et tendant à se substituer à lui.

En 1891, Ochotin[2], dans des expériences très connues, étudie de nouveau la question. Il détache, sur le fémur de lapins, des copeaux osseux de 5 à 6 millimètres de long, allant jusqu'à la moelle, et il oblitère la perte de substance soit avec de l'ivoire, soit avec de l'os préparé par une longue macération et stérilisé. Bientôt l'os mort — ou l'ivoire — s'entoure d'une capsule de tissu fibreux, à la manière d'un corps étranger. et dans la suite, une ossification produite au voisinage tend à envahir l'implant. Mais cette action est lente surtout avec l'ivoire, un peu moins lente lorsqu'on se sert d'os de veau, c'est-à-dire d'os mort proprement dit. Dans les belles figures annexées au mémoire d'Ochotin, surtout relatives à l'implantation de morceaux d'ivoire, on voit, en effet, qu'au bout de dix-huit jours, la capsule fibreuse est épaisse, que la néoformation osseuse extérieure à l'implant est peu considérable, et que l'ivoire n'a subi qu'une très minime érosion sur l'un des points de la périphérie. Au bout de trente-deux et surtout de quarante-deux jours, l'os nouveau a pris plus d'importance, mais l'implant n'est pas beau-

1. *Bull. de la Soc. de chirurgie*, 1882, p. 373.
2. Beitrage zur Lehre von der Transplantationen tödter Knochentheile (*Arch. für pathol. Anat. und Physiol.*, Band 124, p. 97, 1891).

coup plus attaqué que précédemment ; il ne présente sur ses bords que de minimes érosions; son centre, sa substance intérieure n'ont pas subi de modifications bien appréciables. Ochotin pense que, dans la suite, la résorption de l'os mort est plus marquée, mais ses expériences qui ne dépassent pas quarante-deux jours ne nous renseignent que très imparfaitement sur ce point.

La résorption de l'os mort, dit Ochotin, est opérée par toutes les cellules jeunes, en particulier, par les cellules épithéliales qui proviennent des ostéoblastes et des corpuscules osseux et surtout par les cellules géantes.

A. Barth [1], à la suite de ses belles recherches sur la réimplantation de la rondelle cranienne vivante, cite aussi ses expériences sur l'implantation de l'os mort. Il fait macérer dans de la lessive de potasse des rondelles craniennes prises sur des chiens et les met à la place des rondelles vivantes. Dans la plupart des cas, la rondelle fut encapsulée par du tissu conjonctif; dans deux cas cependant, les rondelles d'os mort avaient été envahies, et remplacées par de l'os nouveau.

Dans un travail ultérieur [2] Barth complète ses expériences sur l'os mort. Revenant sur son interprétation première, d'après laquelle l'os mort s'encapsule habituellement et ne se laisse que rarement pénétrer par l'os voisin néoformé, A. Barth attribue ce résultat à ce que les rondelles d'os mort n'oblitèrent pas complètement la perte de substance, les rondelles ayant un peu diminué de volume par le fait de leur macération. Barth estime que la réparation osseuse, c'est-à-dire, la substitution d'os nouveau à l'os mort, est toujours obtenue, et d'une façon complète, lorsque la perte de substance est strictement oblitérée par l'os mort implanté. Ainsi, l'auteur n'établit aucune différence entre la réparation qui s'opère à la suite de la réimplantation immédiate de la rondelle vivante et celle qu'on observe après l'implantation de l'os mort.

Nous avons dit ailleurs (*Revue de chirurgie*, 1901) que cette interprétation avait conduit quelques chirurgiens à

1. A. Barth. *Verhandl. der Deutsch. Gessellschaft für Chir.*, 1893, p. 234.
2. A. Barth. *Beiträge zur path. Anat. und z. allg. Pathol.*, 1895, t. XVII.

substituer la greffe d'os mort ou d'os calciné à la greffe vivante. Il ne paraît pas que ces tentatives rares et isolées aient donné des résultats bien remarquables.

Nos expériences comportent des résultats différents de ceux de Barth. Comme celles de ce dernier auteur, elles ont porté sur le crâne des chiens. Nous ne croyons pas qu'on puisse identifier les phénomènes de l'implantation au crâne avec ceux de l'implantation dont la diaphyse est dans le canal médullaire, car ici les néoformations d'origine médullaire et périostique ont une telle activité que les résultats en doivent être modifiés. Il faut les étudier à part. C'est ce que nous ferons dans un prochain mémoire.

II. — MANUEL OPÉRATOIRE

Pour nous placer dans des conditions d'affrontement semblables, sinon identiques, à celles dans lesquelles nous étions pour les réimplantations de la rondelle vivante, nous avons prélevé sur le crâne de chiens des rondelles de 7 millimètres de diamètre, qui ont été macérées, rondelles destinées à être implantées à la place de rondelles vivantes de 6 millimètres de diamètre. De la sorte nous avons évité l'inconvénient signalé par Barth, d'après lequel la macération diminue un peu le volume des rondelles. Procédant ainsi, il ne restait pas plus de 1/4 à 1/2 millimètre entre le bord de l'os récepteur et le bord de la rondelle, c'est-à-dire l'espace qui existe lorsqu'on réimplante la rondelle vivante, espace ou sillon circulaire résultant de la scie du trépan.

Les rondelles dont nous nous sommes servis ont macéré pendant trois semaines environ dans de la lessive de potasse, et ont été conservées pendant quelques jours dans une solution de sublimé.

Six chiens ont été opérés puis sacrifiés au bout de huit, dix-huit, vingt-six, trente-cinq jours, quatre mois et six mois. Les opérations ont été faites, comme dans nos expériences sur l'os vivant, c'est-à-dire en traversant le muscle temporal. Ce muscle réappliqué sur la rondelle lui sert de maintien efficace. Cette circonstance explique pourquoi on

trouve à la surface de la rondelle, et dans le sillon qui sépare cette rondelle de l'os voisin, des fibres musculaires.

III. — ÉTUDE MACROSCOPIQUE

Nous retrouvons ici des phénomènes déjà notés dans nos expériences avec la rondelle vivante. C'est ainsi qu'au bout de huit jours, la rondelle est déjà bien fixée à l'os voisin par un tissu rougeâtre et que la dure-mère adhère à la face postérieure de la rondelle. Après dix-huit jours, l'union de la rondelle à l'os voisin est établie par des liens fibreux, mais cependant elle présente encore une assez grande mobilité. Au bout de *vingt-six jours*, la rondelle est encore un peu mobile, tandis que dans nos expériences avec la rondelle vivante, nous avions vu cette dernière complètement fixée, au bout de dix-huit jours, par un enclavement *ostéo-fibreux*. Après trente-cinq jours, la rondelle d'os mort est tout à fait immobile, fixée à l'os voisin ; *a fortiori* au bout de quatre et de six mois.

IV. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Pour le traitement des pièces, nous avons procédé, comme nous l'avions fait pour les rondelles vivantes (*Archives de médecine expérimentale*, 1902, p. 532), à savoir : immersion pendant deux ou trois jours dans une solution saturée d'acide picrique, puis dans une solution saturée d'acide picrique additionnée de 5 p. 100 d'acide nitrique, jusqu'à complète décalcification.

Les coupes ont été perpendiculaires à la surface du crâne, passant les unes par le centre de la rondelle, d'autres en dehors du trou de la tige et d'autres en dehors de la rondelle, dans l'os récepteur autour d'elle. Les phénomènes d'ossification aux dépens de la dure-mère ne se montrent, en effet, qu'en dehors de la rondelle ; les préparations conservées, les unes dans la glycérine après coloration au carmin, les autres dans le baume, après coloration à l'hématoxyline et au liquide de Van Gieson.

Suivant l'ordre que nous avions adopté pour la description générale des phénomènes qui suivent la réimplantation de la rondelle vivante, nous étudierons :

1° Ce qui passe dans la *couche de fragments* osseux et de sang qui entoure la rondelle après l'opération ;

2° Ce qu'on observe sur les bords du sillon ;

3° Les formations dure-mériennes ;

4° Les modifications qui surviennent à la surface de l'os récepteur et dans la rondelle elle-même.

Dans une seconde partie nous relaterons les observations avec tous les détails qu'elles comportent.

A. — DESCRIPTION GÉNÉRALE

1° L'épanchement sanguin qui entoure partout la rondelle est surtout marqué dans les premiers jours ; il est presque complètement résorbé dans l'examen fait au bout

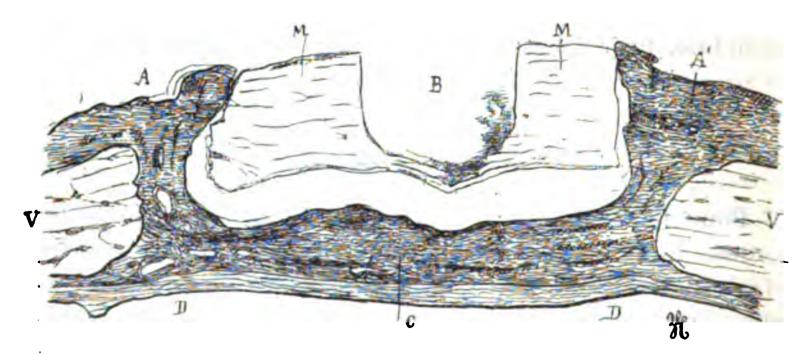


Fig. 1. — Coupe de la rondelle et de l'os récepteur, dix-huit jours après l'opération. (Grossissement de 8 diamètres.)

M, *M*, rondelle de l'os mort ; *B*, trou de la tige du trépan ; *V*, *V*, os récepteur ; *A*, *A'* sillon rempli de tissu fibreux ; *D*, dure-mère ; *C*, tissu conjonctif interposé entre la rondelle et la dure-mère. La rondelle est entourée partout d'un tissu fibreux auquel elle adhère assez faiblement pour qu'elle s'en soit détachée pendant les manipulations nécessaires pour colorer et monter la préparation.

de huit jours. La fibrine coagulée, enserrant les globules rouges et les globules blancs, existe surtout dans le trou de la tige, mais dans le *sillon*, l'organisation conjonctive est déjà avancée, avec les divers éléments du tissu conjonctif. Les fibrilles de ce tissu unissent la rondelle à l'os récepteur. Le tissu fibreux devient très épais au bout de dix-huit jours,

et forme autour de la rondelle une véritable capsule qui l'isole des parties voisines.

Cette adhérence de la rondelle au tissu fibreux voisin qui l'enserre, n'est cependant pas telle qu'elle ne puisse s'en séparer dans les manipulations que nécessitent la coloration et le montage des coupes. C'est ainsi que la figure 1 montre que la rondelle est détachée de sa loge fibreuse.

Quant aux petits fragments détachés par le trépan, on peut encore les retrouver au bout de six mois, enkystés dans du tissu conjonctif, soit dans le sillon, soit plus profondément entre la dure-mère et la face profonde de l'os récepteur.

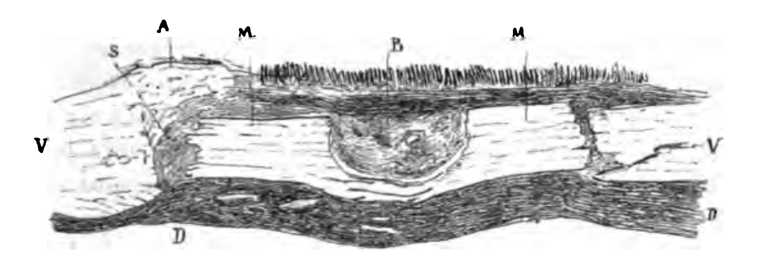


Fig. 2. — Implantation d'une rondelle d'os mort, huit jours après l'opération. (Grossissement de 8 diamètres.)

V, V, os récepteur; *M, M*, rondelle montrant en *B* le trou de la tige. A la surface de la rondelle et de l'os, il existe un tissu fibreux dense où s'implantent des faisceaux musculaires; *A*, tissu ossiforme de nouvelle formation; *S*, sillon rempli de tissu fibreux; *D, D*, dure-mère.

2° *Bords du sillon.* — Le sillon lui-même, rapidement comblé par du tissu conjonctif de nouvelle formation, comme nous l'avons vu, présente parfois de petits épanchements sanguins. Sur son bord externe *du côté de l'os récepteur*, on constate déjà, au bout de huit jours, sur l'un des côtés de cet os, une exubérance qui enchâsse le bord correspondant de la rondelle, à la manière d'un verre de montre (Voy. A, fig. 2). Dans cette partie saillante de l'os récepteur, on constate l'existence de productions ostéoïdes nouvelles, au niveau desquelles il n'y a pas de striation lamellaire et où les cellules osseuses sont volumineuses, avec noyau et protoplasma très apparents; mais dans la suite, ces travées ossiformes sont résorbées par un mécanisme que nous indiquons plus loin, car on ne trouve plus, dans le sillon, de

proliférations osseuses dans nos observations d'une date plus ancienne. Ce sillon reste comblé par du tissu fibreux, au niveau duquel on trouve par places des faisceaux musculaires.

Cette néoformation osseuse est très précoce puisqu'on l'observe au bout de huit jours seulement.

Du côté *de la rondelle*, les bords de cette dernière restent irréguliers, déchiquetés ; ils donnent insertion sur leurs pointes saillantes et dans leurs anfractuosités aux fibrilles du tissu conjonctif, mais nulle part on ne trouve de lacunes de Howship ni de cellules géantes témoignant d'un travail actif de résorption de l'os mort.

3° *Dure-mère et bord postérieur de l'os récepteur. Ossification dure-mérienne.* — On trouve déjà cette ossification très manifeste dans notre observation du huitième jour après l'opération, ce qui fait supposer qu'elle débute vers le cinquième ou sixième jour. Les préparations qui passent par le centre de la rondelle n'en offrent pas la moindre trace ; nulle part il n'existe de travées ossiformes au-dessous de la rondelle, entre elle et la dure-mère. On ne constate de néoformation osseuse qu'entre l'os récepteur et la dure-mère, en dehors du sillon tracé par le trépan. C'est là une constatation très importante, car elle établit une différence considérable entre la réaction dure-mérienne comparée au niveau du transplant vivant ou mort.

Dans le premier cas, en effet, on observe comme nous l'avons noté dans notre mémoire précédent (*loc. cit.*) une poussée très active, très abondante de travées osseuses venues de la dure-mère et bordant toute la face inférieure de la rondelle qu'elles pénètrent en la résorbant.

Avec l'os mort, rien de pareil ; la dure-mère ne réagit pas à son contact et elle se borne à édifier des travées ossiformes sous l'os récepteur et au-dessous de lui au niveau de la partie profonde du sillon.

Dans notre observation du huitième jour, l'ossification dure-mérienne commence dans des travées fibreuses établies entre l'os récepteur et la dure-mère. On voit (en A, fig. 2), au bord de l'os récepteur, une couche de tissu ossiforme

qui se continue avec des travées du même tissu anastomosées entre elles et formant un réseau qui confine d'autre part à la dure-mère. Ces travées, minces d'abord, possèdent, dans une substance hyaline calcifiée, des ostéoplastes anastomosés, renfermant dans leur cavité des cellules volumineuses étoilées avec un noyau se colorant très bien. Entre les travées on a du tissu conjonctif vascularisé, à grandes cellules; au bord des parties ossifiées, des ostéoblastes bien nets qui ne sont autres que des cellules conjonctives se

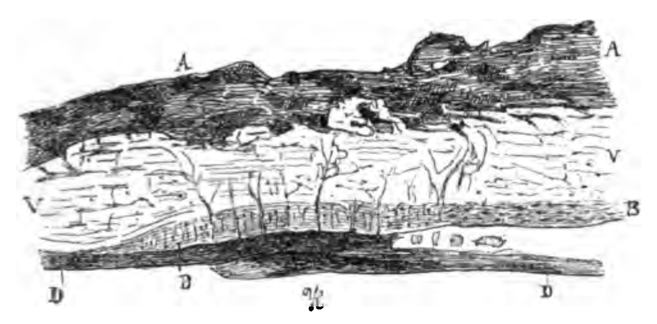


Fig. 3. — Coupe de l'os récepteur *V*, *V* en dehors de la rondelle, dix-huit jours après l'opération. (Grossissement de 8 diamètres.)

La surface de ces os *A*, *A*, est érodée et couverte de tissu fibreux; la dure-mère *D*, *D*, a donné naissance à un tissu ossiforme *B*, *B*, dont les vaisseaux venus de la dure-mère pénètrent perpendiculairement dans l'os récepteur.

modifiant et devenant cellules osseuses qui s'entourent de substance hyaline calcaire. Au huitième jour et les jours suivants, l'os nouveau est en voie d'accroissement et les travées osseuses s'épaississent aux dépens du tissu conjonctif médullaire. L'os dure-mérien s'accroît et s'épaissit ainsi jusqu'au vingt-sixième jour au-dessous de l'os récepteur, en dehors de la rondelle. Ainsi, dans la figure 3 qui représente une coupe de l'os récepteur dix-huit jours après l'opération, on voit en B, B, un os de nouvelle formation, d'origine dure-mérienne, assez épais pour atteindre le tiers ou le quart de l'os ancien VV. Les vaisseaux venus de la dure-mère pénètrent cet os nouveau et l'os ancien qui est érodé, irrégulier à sa surface, ce qui est dû au traumatisme de la scie du trépan; un tissu conjonctif épais AA adhère à la surface externe de l'os.

Cet os dure-mérien très complet dans nos observations du dix-huitième et du vingt-sixième jour, est formé de travées osseuses anastomosées en réseau dont la direction générale est perpendiculaire aux lamelles de l'os récepteur ; son tissu médullaire contient du tissu fibreux et de gros capillaires, dilatés. Ses ostéoplastes sont plus volumineux que ceux de l'os ancien et n'ont pas comme dans ce dernier une disposi-

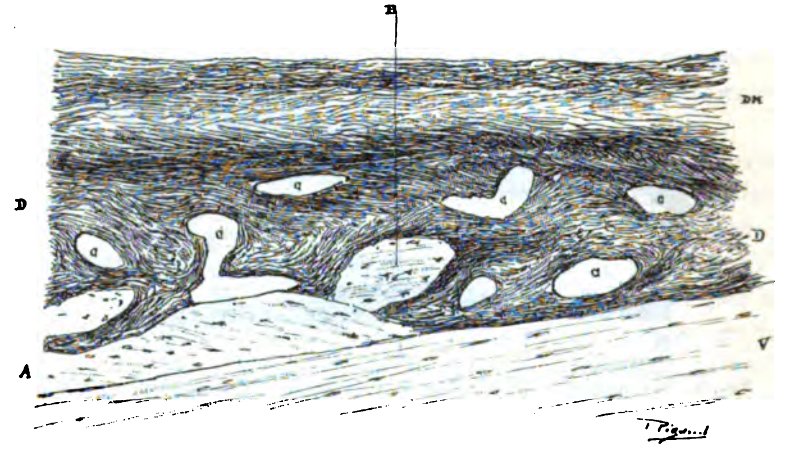


Fig. 4. — Travées ossiformes en voie de transformation fibreuse. (Grossissement de 100 diamètres.)

V, os récepteur; *D*, *D*, travées fibreuses remplaçant des travées osseuses; *B*, une de ces travées où il reste encore du tissu ossiforme; *C*, vaisseaux; *D*, *M*, dure-mère.

tion parallèle à celle des lamelles. Il est donc très facile de le distinguer de l'os récepteur.

Les travées de cet os nouveau se résorbent peu à peu et se transforment directement en tissu fibreux, de telle sorte que le tissu fibrillaire détruit et résorbe la substance hyaline calcifiée et que les cellules contenues dans les cavités ostéoplastiques deviennent, sans aucune modification de leur forme, des cellules étoilées du tissu conjonctif.

Déjà, sur les préparations de la pièce quatre mois après l'opération, on voit que cette résorption du tissu osseux dure-mérien est très avancée ; sur celles de six mois, il n'en reste presque rien. Là, en effet, sur les coupes examinées à un très faible grossissement, dans les points où l'on avait

noté au dix-huitième et au vingt-sixième jour le tissu osseux dure-mérien, c'est-à-dire en dehors de la rondelle, on voit un réseau qui ressemble tout à fait à cet os. Mais déjà à un grossissement de 100 diamètres (fig. 4), on voit qu'il s'agit de travées fibreuses dont la configuration générale est la même que celle des travées osseuses qu'elles ont remplacées. Dans cette figure, il existe une travée osseuse A, acco-

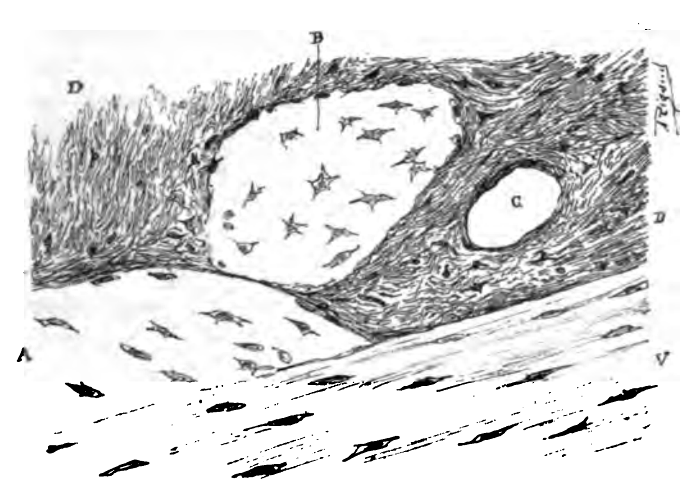


Fig. 5. — Travée ossiforme en voie de transformation fibreuse. (Grossissement de 300 diamètres.)

V, os récepteur; *A*, une travée de tissu ossiforme qui lui adhère; *B*, travée ossiforme en voie de transformation fibreuse; *C*, un vaisseau; *D*, *D*, tissu conjonctif.

lée à la face inférieure de l'os récepteur V; ce dernier est facile à reconnaître en raison de ses lamelles et de ses ostéoplastes parallèles entre eux. Des autres travées osseuses préexistantes et devenues fibreuses, il ne reste plus que l'îlot B et un autre petit îlot à la gauche de la figure. Nous avons représenté, à de plus forts grossissements, la partie B observée sur deux coupes, afin de montrer le détail de ce qui se passe dans ce retour de la cellule osseuse à la cellule conjonctive. De plus, on trouve dans ces travées fibreuses de petits îlots du tissu osseux en voie de résorption. Tels sont les îlots représentés en B dans les figures 5 et 6.

La figure 5 montre, à 300 diamètres, en A la travée osseuse

adhérente à l'os ancien V et la partie encore osseuse B en train d'être envahie par le tissu conjonctif fibrillaire qui l'environne. S'il s'agissait d'un tissu ossiforme en voie d'accroissement, nous aurions, à sa périphérie, de gros ostéoblastes, de forme pseudo-épithéliale et du tissu conjonctif avec de nombreuses et grandes cellules à noyau ovoïde volumineux. Ici, au contraire, les cellules conjonctives du tissu fibreux sont petites, distantes les unes des autres, étoilées, à petits noyaux, semblables à celles qui sont contenues dans

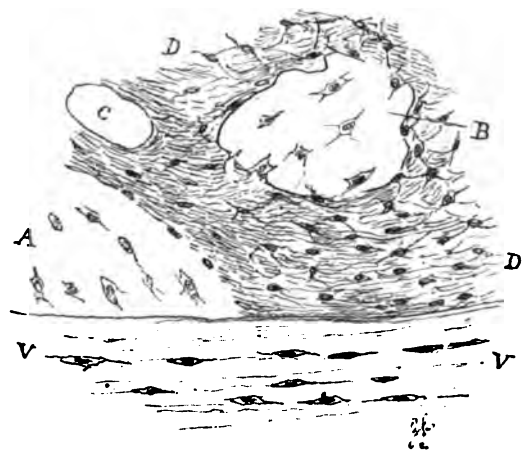


Fig. 6. — Travée ossiforme en train de se transformer en tissu fibreux. (Grossissement de 250 diamètres.)

V, *V*, face inférieure de l'os récepteur; *A*, une travée ossiforme qui lui adhère; *B*, fragment ossiforme en voie de transformation fibreuse; *C*, un vaisseau; *D*, *D*, tissu fibreux.

le tissu osseux. Ces dernières se continuent au bord du tissu osseux avec celles du tissu fibreux.

La figure 6 dans laquelle le même îlot, vu sur une autre coupe, est plus petit, montre mieux encore la continuité des cellules osseuses avec celles du tissu conjonctif voisin. Plusieurs des cellules sont contenues en partie dans le tissu calcifié, en partie libres dans le tissu fibreux voisin. On voit les cellules situées dans le tissu conjonctif s'anastomoser avec celles de l'îlot hyalin calcaire.

Ainsi, au bout de six mois, le tissu ossiforme développé

entre la dure-mère et l'os récepteur a presque totalement disparu par la transformation fibreuse de ses travées.

Ce n'est pas là un fait qui appartienne seulement aux transplantations de l'os mort. La même fin du tissu ossiforme s'observe dans la réimplantation de l'os vivant. Nous avons dit quelle exubérance de travées ossiformes se montrait, dans nos expériences d'implantation d'os vivant sous l'implant et à ses bords. La plupart de ces productions osseuses disparaissent au bout de six mois et d'un an. Nous avons examiné de nouveau nos anciennes préparations à ce point de vue. Nous avons constaté que l'implant d'os vivant était remplacé au bout d'un an par un os compact de nouvelle formation, solide et tout à fait uni avec l'os récepteur, ne faisant qu'un avec lui. Mais cet os était plus mince que l'os ancien et beaucoup de travées ossiformes très nombreuses venues de la dure-mère et de l'os récepteur qui l'entouraient un mois après l'opération, avaient été progressivement résorbées.

De l'étude comparative de l'implantation de l'os mort et de l'os vivant au point de vue des néoformations osseuses, nous pouvons donc conclure qu'à la place des travées ossiformes exubérantes qui entourent de toute part l'implant vivant, il n'y a presque rien autour de la rondelle d'os mort; aucune travée venue de la dure-mère ne se forme à sa base; de rares travées se montrent en dehors du sillon du côté de l'os récepteur; mais ces travées elles-mêmes disparaissent peu à peu et elles ne servent pas à réunir, par un pont osseux solide, la rondelle d'os mort à l'os récepteur.

Enfin la rondelle d'os mort n'est pas aussi violemment attaquée que celle de l'os vivant, par un tissu conjonctif jeune à tendance ossifiante qui se substitue à lui.

4° *Rondelle et surface de l'os récepteur.*

La rondelle de l'os mort reste inerte presque comme un corps étranger entouré d'une capsule fibreuse.

Elle est recouverte après l'opération par les muscles et le péricrâne qui lui adhèrent bientôt, de telle sorte qu'elle est intimement unie à du tissu fibreux de même que la surface de l'os récepteur; l'action de la scie du trépan peut

avoir brisé des lames superficielles de ce dernier qui présente alors, comme on le voit dans la figure 3, des dépressions irrégulières, des encoches comblées par le tissu fibro-musculaire.

La surface de la rondelle est généralement lisse, unie, sans irrégularité autre que le trou de la tige. Nous n'y avons vu dans aucune de nos observations ni lacunes de Howship, ni cellules géantes : ses bords, au niveau du sillon, ont été déchiquetés par l'action de la scie et ne présentent qu'une

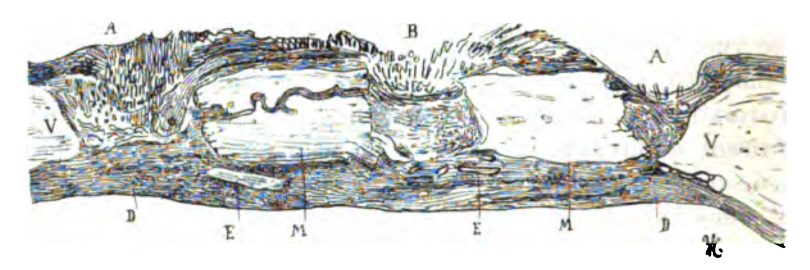


Fig. 7. — Rondelle d'os mort six mois après l'opération. (Grossissement de 8 diamètres.)

A, sillon très large comblé par du tissu fibreux contenant des faisceaux musculaires ; *A'*, sillon plus étroit; *M*, *M*, rondelle de l'os mort; *B*, le trou de la tige du trépan comblé par du tissu fibreux et musculaire; *D*, *D*, dure-mère ;*E*, *E*, fragments osseux détachés par l'action du trépan.

résorption très minime dans les diverses phases de nos observations de huit jours à six mois.

Dans notre pièce examinée six mois après l'opération, le sillon était, il est vrai, assez large, comblé par du tissu fibro-musculaire. Ainsi, dans la figure 7, les sillons A et A' sont assez étendus, surtout le premier; mais cela peut résulter aussi bien d'nne résorption fibreuse de l'os récepteur que de l'implant, car ce dernier présente à son bord des irrégularités dues à l'action de la scie. Ce n'est pas à dire pour cela qu'il ne puisse y avoir un certain degré de dissociation de la rondelle. On voit en effet, dans cette figure 7, des travées dissociées au fond du trou de la tige et un sillon qui parcourt la moitié de la rondelle à gauche. Ce sillon contenait du tissu conjonctif vivant en connexion avec le tissu conjonctif du sillon.

La figure 8, qui se rapporte à l'observation de six mois, et

qui passe par un segment de la rondelle éloigné de son centre, montre aussi un large sillon comblé par du tissu conjonctif vascularisé.

La rondelle d'os mort n'est donc pénétrée qu'à sa périphérie, dans ses encoches dues à la scie et exceptionnellement dans une fente ou un sillon élargi, par du tissu conjonctif venu de la coque fibreuse qui l'entoure. Ses ostéoplastes restent vides de cellules osseuses vivantes; ses cavités médullaires ne contiennent, sauf les exceptions précisées plus haut, que du tissu adipeux mortifié.

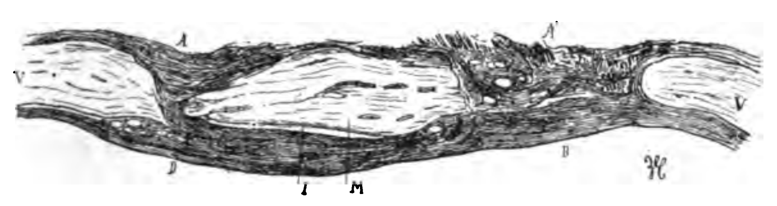


Fig. 8. — Coupe de la rondelle six mois après l'opération. (Grossissement de 8 diamètres.)

A, sillon rempli de tissu conjonctif; *A'*, sillon très large dû à l'absence d'affrontement de la rondelle en ce point. Ce sillon est comblé par du tissu fibro-musculaire; *M*-rondelle; *V*, *V* os récepteur; *D*, *D*, dure-mère. Dans cette préparation, la coupe passant en dehors du centre de la rondelle, on ne voit pas le trou de la tige, et la rondelle est coupée suivant un segment plus petit que dans la figure précédente.

Elle n'est entourée que par une coque fibreuse; les travées ossiformes ne lui adhèrent jamais.

En résumé, le processus dont nous venons de tracer les grandes lignes présente avec celui qui suit la réimplantation de la rondelle vivante un caractère commun, l'ossification nouvelle naissant du bord de l'os récepteur et de la partie voisine de la dure-mère décollée; mais, tandis que les néoformations ossiformes consécutives à l'implantation de l'os vivant envahissaient rapidement le sillon et la rondelle elle-même, au contraire, avec l'os mort, nous voyons ces néoformations rester sur place, diminuer même avec le temps, soit par résorption, soit par transformation fibreuse, les ostéoplastes devenant directement des cellules étoilées du tissu conjonctif.

B. — EXPÉRIENCES

1. *Huit jours.* — Caniche noir adulte, de trois à quatre ans. Trépanation faite le 7 juillet 1902, suivant le procédé ordinaire. Rien de particulier.

Implantation d'une rondelle osseuse macérée.

L'animal est sacrifié le 15 juillet.

La rondelle est déjà assez bien fixée par un tissu rougeâtre. Du côté intra-cranien, la dure-mère adhère à la face postérieure de la rondelle et à l'os voisin.

Examen histologique. — Les préparations qui passent par le centre de la rondelle montrent, sur plusieurs coupes, au centre, le trou de la tige, rempli par du sang, des globules blancs et des cellules conjonctives de nouvelle formation qui se continuent avec le tissu fibreux péricranien.

Le sillon est occupé, de chaque côté, par un tissu fibreux de nouvelle formation, mais l'organisation est ici plus avancée, car on trouve des fibrilles de tissu conjonctif et des cellules, déjà à l'état adulte, qui unissent complètement l'os ancien à la rondelle. Les fibrilles s'inplantent dans les anfractuosités de la rondelle, et se continuent directement avec le tissu médullaire fibreux de l'os ancien. Une lame fibreuse, dense, recouvre partout, d'une façon continue, la surface de l'os ancien, aussi bien que celle de la rondelle, et cette lame fibreuse donne attache à des faisceaux musculaires perpendiculaires à la surface de cette membrane et qui sont très pressés les uns contre les autres. Sur *l'un des bords du sillon,* l'os ancien recouvre partiellement et sertit pour ainsi dire la rondelle, lui formant une sorte de capuchon (fig. 1).

Lorsqu'on examine avec un grossissement de 100 à 300 diamètres cette partie saillante de l'os ancien, du côté du péricrâne, on constate que les espaces médullaires y sont petits, remplis de tissu fibreux, et que les cellules osseuses, assez volumineuses, possèdent un noyau et un protoplasma bien nets.

Nous avons constaté qu'il y avait aussi des productions ostéoïdes de nouvelle formation à ce niveau. Ces lames de tissu ostéoïde sont caractérisées par leur apparence hyaline, sans qu'il y ait de striation lamellaire, et par les cellules osseuses qui sont volumineuses, avec un noyau très apparent, gonflé, situé dans des ostéoplastes irréguliers de forme, anguleux et festonnés.

La moelle qui entoure ces travées de nouvelle formation est fibrillaire, avec des cellules conjonctives allongées.

La dure-mère adhère complètement à la rondelle dans toute son étendue, se continuant avec le tissu fibroïde du sillon, et constituant une union complète de toutes ces parties.

Au-dessous de l'os ancien, entre cet os et la dure-mère, nous constatons une néoformation de travées ossiformes dont les vaisseaux proviennent de la dure-mère. Les cellules de ces travées sont très volumineuses, situées dans des cavités ostéoplastiques anguleuses et festonnées, disposition toute différente de celle qu'on observe dans l'os ancien, où les lamelles sont parallèles et les ostéoplastes petits et allongés. Cette production osseuse nouvelle n'existe qu'au-dessous de l'os ancien et seulement par places; il n'y en a jamais au-dessous de la rondelle elle-même.

Les coupes passant en dehors du point central de la rondelle ne montrent plus le trou de la tige et présentent un aspect un peu variable. Par places, en effet, l'os implanté offre de larges espaces médullaires remplis de tissu cellulo-adipeux mortifié, mais partout où l'on examine la rondelle, on trouve que ses cellules osseuses sont détruites ; les ostéoplastes sont allongés, amincis, vides ou contiennent de petites granulations. On rencontre souvent au-dessous de la rondelle des fragments osseux détachés par le trépan.

2. *Dix-huit jours.* — Chien petit, jeune. La trépanation est faite le 2 juillet 1902. Implantation d'une rondelle d'os mort. Rien de particulier. L'animal est sacrifié le 20 juillet. On trouve un épanchement sanguin enkysté à la surface de la rondelle, qui ne semble recouverte par aucun tissu organisé. A son pourtour, cette rondelle est cependant fixée par des bourgeons rougeâtres, épais, qui l'encadrent; elle est encore un peu mobile.

Du côté intra-cranien, la rondelle forme une légère saillie, au niveau de laquelle la dure-mère est adhérente, de même que cette membrane adhère plus en dehors à l'os voisin. Entre la dure-mère et la pie-mère on trouve un mince filament constituant une adhérence lâche.

Examen histologique. — Sur les coupes totales passant par le centre de la rondelle, celle-ci n'est pas recouverte par le péricrâne adhérent — la rondelle a été isolée du péricrâne par un épanchement sanguin. — La rondelle est retenue mollement par des bourgeons périphériques, et sur certaines coupes minces de cette préparation, la rondelle se détache, de telle sorte qu'on trouve, en montant les pièces, la rondelle d'une part, la coque fibro-vasculaire qui la retient, d'autre part.

La *figure* 2 représente une coupe totale, comprenant l'os ancien VV, la rondelle M, M, avec le trou de la tige en B. Cette rondelle est entourée de sa couche fibro-vasculaire, formée par le tissu épicrânien et par le tissu qui comble le sillon AA' et enfin par le nouveau tissu formé par la dure-mère en C. La rondelle se trouve ainsi entourée de tous côtés par une épaisse capsule fibreuse.

L'os mort présente, comme toujours, des ostéoplastes vides ou renfermant quelques fines granulations et des lamelles parallèles. Le tissu fibro-vasculaire, bourgeonnant dans le sillon ou à la face externe de la

dure-mère, est formé de fibres de tissu conjonctif et de cellules de ce tissu· Les coupes passant sur les parties latérales de la rondelle ne montrent plus le trou de la tige, mais seulement deux sillons qui sont comblés par du tissu fibreux. Dans le sillon, on trouve même, par places, du sang et de la fibrine réticulée, à mailles fines, au milieu du tissu conjonctif. En quelques points, la rondelle présente de larges espaces médullaires remplis de tissu cellulo-adipeux mortifié.

Sur les coupes qui *passent en dehors de la rondelle*, dans l'os ancien qui la borde, on note, comme cela est représenté dans la figure 3, une formation superficielle de tissu fibreux due à la prolifération du péricrâne. Du côté de la face profonde de l'os, la dure-mère est adhérente, ainsi qu'un lambeau de la pie-mère. L'os ancien a subi là, sous l'influence de cette inflammation des deux membranes interne et externe, des modifications très intéressantes. A la surface de l'os, en effet, il est érodé, irrégulier, avec des saillies et des dépressions qui font disparaître en partie ses lames externes, tandis qu'un os nouveau, dure-mérien s'est formé à sa face interne. C'est ce que représente, à un faible grossissement, la figure 3. On y voit, en effet, que l'os ancien VV, présente au-dessous de l'épicrâne AA, des encoches qui entament sa surface, et dans lesquelles pénètrent les vaisseaux dure-mériens dilatés. S'il y a destruction des lamelles superficielles de l'os, par contre, on observe, du côté de la dure-mère, un os nouveau formé aux dépens de cette dernière en BB. Cet os nouveau dure-mérien est parcouru par des vaisseaux venant de la dure-mère, lesquels se continuent directement avec ceux de l'os ancien. Cet os néoformé est constitué par des lames ossiformes séparées par des espaces médullaires comblés de tissu fibreux, avec de grosses cellules conjonctives; ses ostéoplastes montrent des cavités assez grandes, étoilées avec des cellules osseuses volumineuses. Au résumé, il n'y a autour de la rondelle et à son contact que du tissu conjonctif avee des fibrilles et des cellules. Il n'existe de néoformation osseuse qu'à une certaine distance de la rondelle, entre l'os ancien et la dure-mère, et cette néoformation osseuse, pas plus que le tissu conjonctif du reste, n'a aucune tendance à envahir l'os mort implanté.

3. *Vingt-six jours.* — Carlin âgé, trépané le 30 juin 1902. Hémorrhagie opératoire plus abondante que d'habitude. Plusieurs ligatures sont nécessaires dans le muscle. La dure-mère paraît intacte. Implantation exacte d'une rondelle d'os mort.

L'animal est sacrifié le 26 juillet. La place de la rondelle est nettement indiquée par une zone fibromusculaire d'aspect cicatriciel, qui est en grande partie laissée en place. Dans l'intérieur du crâne, on note une adhérence de la pie-mère à la dure-mère dans une certaine étendue. La rondelle fait une certaine saillie dans l'intérieur du crâne. Elle est encore un peu mobile.

La pièce, mal décalcifiée, a été perdue pour l'examen.

4. *Trente-cinq jours.* — Petit ratier, jeune, dix-huit mois environ. Trépanation le 13 juin 1902. Implantation exacte d'une rondelle d'os mort. Les jours suivants un petit épanchement sanguin existe sous la peau réunie.

L'animal est sacrifié le 18 juillet. Le siège de la rondelle est marqué par une zone musculaire qui fait corps avec elle et par une légère dépression. Inversement la rondelle fait une petite saillie dans l'intérieur du crâne, et à ce niveau, comme toujours, la dure-mère est intérieurement adhérente. La rondelle est absolument fixe.

Examen histologique. — Sur les préparations qui passent par la rondelle, on voit que sa surface est recouverte par le tissu du péricrâne, qui est épaissi, enflammé et recouvert par les fibres musculaires adhérentes.

Dans le sillon intermédiaire entre l'os ancien et la rondelle, il y a aussi du tissu conjonctif vascularisé, fibrillaire, parsemé de quelques épanchements sanguins. Ce qu'il y a de plus intéressant dans ces préparations, c'est qu'on trouve au fond du sillon, du côté de la dure-mère, une formation osseuse nouvelle, qui s'unit avec l'os ancien, d'une part, et qui, d'autre part, se prolonge au-dessous de la rondelle. Cet os. dont l'origine est dure-mérienne est formé de lames anastomosées, séparées par une faible quantité de tissu médullaire fibreux. *Cet os nouveau ne s'insère nullement sur la face profonde de la rondelle;* il en reste séparé par du tissu conjonctif.

La rondelle elle-même présente la section irrégulière et déchiquetée de ses bords — fait purement mécanique dû à la scie du trépan — sans aucune modification du tissu osseux mortifié, sans pénétration des tissus voisins.

La rondelle, dans la manipulation de quelques coupes, peut s'échapper de la loge qui la contient, ce qui prouve qu'elle n'est pas enchâssée d'une façon bien solide.

5. *Quatre mois.* — Chien ratier bull âgé. Opéré le 11 juin 1902.

La dure-mère est intacte. La rondelle d'os mort implantée est un peu trop étroite, laissant un petit vide à la partie interne. Les jours suivants, épanchement sanguin minime sur la peau.

Le chien est sacrifié le 11 octobre. Une zone rougeâtre de tissu musculaire marque nettement la place de la rondelle. Il est visible qu'en un point, à la partie interne il n'y a pas d'oblitération osseuse complète. La rondelle est un peu saillante dans l'intérieur du crâne. Adhérence de la dure-mère à la face profonde de la rondelle et à une certaine distance tout autour. Fixité complète de la rondelle.

Examen histologique. — Les coupes d'ensemble examinées avec un faible grossissement montrent l'os implanté solidement enchâssé dans du tissu fibreux provenant de la dure-mère, d'une part, et du péricrâne, de l'autre. Le sillon est également comblé par du tissu conjonctif vascularisé, contenant une grande quantité de faisceaux con-

jonctifs qui vont s'implanter jusque sur la dure-mère. L'un des sillons latéraux est beaucoup plus large que l'autre, ce qui résulte de l'opération elle-même.

Le sillon très large où l'on trouve beaucoup de faisceaux musculaires ne renferme avec ces faisceaux que du tissu fibreux. Les fig. 4 et 5 qui se rapportent à l'observation de six mois, que nous relaterons plus loin, montrent dans les sillons A A', sur ces deux figures, exactement ce qu'on observe au bout de quatre mois. La dure-mère adhère complètement à l'os mort implanté.

La rondelle, examinée sur une dizaine de coupes bien complètes, est fixée au tissu du péricrâne par du tissu conjonctif et des muscles; elle présente un assez large sillon occupé par du tissu conjonctif avec des cellules vivantes. Les ostéoplastes de la rondelle sont vides. A la partie profonde, la rondelle est fixée au tissu dure-mérien, qui ne présente aucune trace d'ossification. La rondelle est intacte, avec ses bords déchiquetés, sans fragmentation. En dehors du sillon le plus large, on trouve une lame de tissu ossiforme de nouvelle formation en arrière de l'os récepteur, entre lui et la dure-mère. Du côté de l'autre sillon, plus étroit, on ne trouve rien de semblable.

6. *Six mois et cinq jours.* — Petit bull adulte de 4 à 5 ans. Rien de particulier dans l'opération qui est faite le 23 mai 1902. La dure-mère semble intacte. La rondelle d'os mort implantée a séjourné longtemps dans la lessive de potasse caustique et a été conservée dans une solution forte d'acide phénique.

Désunion superficielle de la plaie; chien difficile.

L'animal a été sacrifié le 28 novembre. La plaie de la rondelle est tout à fait facile à reconnaître à une zone rougeâtre où le muscle adhère. A la partie externe le sillon est effacé: à la partie interne, il persiste encore partiellement. Adhérence de la dure-mère à la face profonde.

Examen histologique. — Les coupes totales passant par le trou de la tige, c'est-à-dire par le centre, montrent que la rondelle est presque complètement séparée en deux parties. Le trou de la tige est comblé par du tissu conjonctif et des fibres musculaires; les sillons sont remplis également de tissu conjonctif et de fibres musculaires, ces dernières venant s'insérer jusque sur la dure-mère.

Les préparations qui passent un peu en dehors du sillon nous montrent la rondelle limitée partout par du tissu conjonctif à la surface, comme au niveau de la dure-mère, et les sillons comblés par du tissu fibreux et des fibres musculaires. Dans un point de ce sillon, au-dessous du bord de la rondelle, nous trouvons un fragment osseux lamellaire détaché par l'opération; il est entouré de tissu conjonctif. En dehors du sillon, entre l'os ancien et la dure-mère, on note, par places, d'autres fragments osseux entourés du tissu conjonctif.

Les bords de la rondelle au niveau des sillons présentent des

anfractuosités et des irrégularités dues à l'action mécanique de la scie du trépan. Sur ces bords de la rondelle s'insèrent des fibrilles de tissu conjonctif qui sont séparées par un petit nombre de cellules adultes du tissu conjonctif, à noyaux minces, atrophiés, sans trace de cellules géantes.

A l'inverse de la rondelle, dont les bords sont anfractueux et irréguliers, l'os ancien est arrondi et régulier.

Les ostéoplastes de la rondelle sont toujours vides, petits, allongés, tandis que ceux de l'extrémité de l'os ancien, vivant, sont plus grands, ovoïdes et pourvus de cellules.

Ossification à distance de la rondelle. — Ce qu'il y a de caractéristique dans le processus qui suit l'implantation de l'os mort, au crâne, c'est que la rondelle n'est pas envahie par l'os nouveau qui s'est formé à son pourtour, en dehors de la capsule fibreuse qui l'entoure rapidement. Cet os nouveau dont nous avons vu la formation dès le huitième jour persiste encore en partie au bout de six mois. Dans nos préparations de quatre mois, nous n'avions pas vu de fragmentation de la rondelle; sur plusieurs coupes de la pièce de six mois, nous voyons qu'une fente assez large existe sur l'une des parties latérales de cette rondelle (fig. 4). Cette fente contient des éléments médullaires vivants dans toute sa longueur, éléments qui consistent en fibrilles du tissu conjonctif entre lesquelles on voit des cellules rondes ou leucocytes et des cellules de tissu conjonctif allongées. Ces éléments vivants sont surtout abondants dans les points voisins de la fente et du trou de la tige. Là, en effet, on voit ces cellules, très nombreuses, s'accoler à l'os mortifié qui présente de petites encoches où se logent ces éléments. Mais dans la partie de la rondelle éloignée de cette fente, il n'y a presque pas d'éléments vivants, si ce n'est quelques petites cellules migratrices contenues dans le tissu conjonctif, ou le long de la rondelle, et seulement de loin en loin. Il est vraisemblable que ce tissu conjonctif de la fente de la rondelle est de nouvelle formation, bien que ses cellules soient très rares et aplaties.

Donc, il n'y a d'*ossification nouvelle*, ni dans l'intérieur de la rondelle, ni à son pourtour, ni en arrière d'elle, mais il n'en est pas de même à la périphérie, à une certaine distance de la rondelle elle-même :

1° A la *base d'un sillon, du côté de l'os récepteur*, au contact de la dure-mère nous trouvons quelques lamelles ossiformes *indépendantes* de l'os récepteur lui-même, entourées par du tissu fibreux, et dans lesquelles les ostéoplastes sont plus larges que ceux de l'os voisin. Ces trois ou quatre petites lames ossiformes, anastomosées, renferment de grosses cellules osseuses dans les ostéoplastes. Du côté de l'*autre sillon*, on ne voit pas de production osseuse analogue.

2° Tout à fait *en dehors du sillon*, au-dessous de l'os récepteur existe une lame d'os nouveau qui adhère à l'os précédent dans *une assez grande étendue*. Elle en est bien différente par le plus gros volume de

ses ostéoplastes et de ses cellules osseuses et l'absence de striation lamellaire. Son épaisseur représente environ le dixième de celle de l'os récepteur.

Dans une préparation, cet os nouveau est particulièrement net. Nous voyons un tissu ossiforme qui est découpé pour ainsi dire dans des cavités ostéoplastiques très grandes, festonnées, très rapprochées les unes des autres, contenant de grosses cellules. Ce tissu fait corps avec l'os récepteur voisin, dont par contre les ostéoplastes sont minces, allongés dans le sens de la striation lamellaire.

3° Dans une préparation dont *la section passe loin de la rondelle*, tout à fait en dehors d'elle, nous avons vu une ossification duremérienne également très étendue.

On trouve des travées qui ont tout à fait l'aspect des travées ossiformes précédemment indiquées, mais ces travées sont complètement transformées en tissu fibreux. On voit cependant des restes du tissu ossiforme par places, au milieu du tissu fibreux, en se rapprochant de l'os récepteur. Dans ces îlots ossiformes, on reconnaît les cellules osseuses étoilées, anastomosées avec les cellules conjonctives voisines qui appartiennent au tissu fibreux en train de remplacer les travées ossiformes ; les travées fibreuses sont séparées par des vaisseaux dilatés, pleins de sang, entourés eux-mêmes de tissu conjonctif, vaisseaux et tissu conjonctif représentant la moelle fibreuse des espaces médullaires préexistants.

II

LES LÉSIONS DES CENTRES NERVEUX

PRODUITES PAR LA TOXINE TÉTANIQUE

PAR

Le Dr A. ZINNO

Directeur du laboratoire, Privat-docent de pathologie générale.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE MÉDICO-MICROGRAPHIQUE DE NAPLES)

Dans un précédent travail[1] j'ai déjà exposé les résultats de mes expériences sur ce sujet. Mais dans ces derniers temps j'ai observé des faits nouveaux que je crois dignes d'être connus et qui m'ont conduit à modifier en partie mes premières conclusions. Je crois pourtant, pour la meilleure connaissance des choses, devoir répéter l'historique de la question.

I

Le premier auteur qui, à une époque déjà assez éloignée, ait fait des recherches sur les altérations des centres nerveux dans le tétanos est Cavazzani. Cet auteur, relativement aux lésions du sympathique, trouva un gonflement et une vacuolisation du protoplasma cellulaire, ensuite une atrophie de la cellule et une dégénération nucléaire.

1. A. Zinno. Le lesioni del sistema nervoso centrale nella intossicazione tetanica sperimentale (*Giornale dell' Associazione dei Naturalisti e Medici*, fasc. 6, Napoli 1901). (Prix Portal 1901 de l'Académie de médecine de Paris.)

Beck a appliqué le premier la méthode de Nissl à l'étude des altérations des centres nerveux, chez les animaux inoculés avec du virus tétanique. Il expérimenta sur deux cobayes morts le quatrième jour après l'injection d'une culture de bacille de Nicolaïer. Dans la moelle épinière il trouva un gonflement du corps cellulaire et une altération des masses chromatiques. Ces dernières étaient souvent irrégulières et confondues entre elles. il remarqua en outre une chromatolyse périphérique, localisée principalement dans les granules chromatiques qu'on trouve à la base des prolongements cellulaires. Enfin, il remarqua aussi une coloration diffuse et uniforme du protoplasma, et très fréquemment aussi la vacuolisation de ce dernier.

Peu après, Nissl s'occupa lui-même, pendant longtemps, des altérations de la moelle épinière chez les lapins artificiellement tétanisés. Ces altérations concernent soit le protoplasma, spécialement les masses chromatophiles, soit le noyau. Le premier n'est lésé d'ordinaire que partiellement.

En effet, la substance chromatophile, souvent à proximité du noyau, quelquefois au niveau des origines d'un des prolongements, semble notablement décolorée ou même disparue, sans qu'il y ait, cependant, une désagrégation moléculaire des corps chromatophiles; de façon que dans quelques cas, on voit le noyau comme environné par un halo presque entièrement clair et seulement à la périphérie on trouve un reste de protoplasma encore spécifiquement colorable. Enfin, dans les périodes plus avancées, la décoloration cellulaire est complète et alors la cellule n'est que peu visible ou ne l'est plus du tout. Le noyau est en même temps presque toujours modifié, et se présente amoindri, arrondi, presque homogène; plus tard même, il devient souvent uniformément et fortement colorable, et le nucléole finit par n'être plus visible.

Marinesco a fait des recherches, dans le même sens, sur la moelle épininière de trois cobayes inoculés avec de la toxine tétanique. Il a pu constater l'existence d'altérations remarquables, spécialement dans les cornes antérieures de la

moelle épinière. Ces altérations consistaient en un obscurcissement (en une opacité) partiel ou total du corps cellulaire, phénomène qui va si loin, que finalement sa structure n'est plus reconnaissable. Cette partie du protoplasma ainsi modifiée ressort très bien sur le reste de la cellule encore presque intacte, dans laquelle cependant les corps de Nissl sont moins nombreux et non parfaitement colorables. Le prolongement cylindraxile ne se présente plus incolore et uniforme, comme il est normalement, mais on le trouve notablement colorable, et d'un aspect granuleux. Les prolongements protoplasmiques ne présentent plus aucun corpuscule chromophile, ils ont un aspect sinueux et les bords irréguliers. De même le noyau a le bord légèrement ondulé, plus volumineux qu'à l'état normal, et sa colorabilité est moins spécifique, ou, pour mieux dire, plus diffuse. Ces lésions se rencontrent chez les animaux en proie à l'intoxication tétanique et tués pendant celle-ci. Au contraire si l'on attend la mort spontanée des animaux, ce tableau caractéristique n'est plus visible.

Goldscheider et Flateau ont fait des recherches fort nombreuses et dans des sens très différents, pour étudier les modifications du système nerveux des animaux tétanisés, et pour voir, spécialement, comment ces lésions disparaissaient, après l'administration de l'antitoxine spécifique.

Ils ont reconnu qu'à la suite de l'intoxication tétanique, se produisent chez le lapin des altérations nutritives caractéristiques des cellules motrices des cornes antérieures de la moelle épinière. Ces modifications commencent par la tuméfaction et l'obscurcissement des nucléoles, par un accroissement des éléments chromatophiles, et enfin par un gonflement de toute la cellule. Ces phénomènes sont suivis par la désagrégation des corps de Nissl; ceux-ci se réduisent en fines granulations, qui, à mesure que les lésions progressent, deviennent très minces, comme une fine poussière. Ces altérations prennent entre elles des rapports différents, et souvent se succèdent dans un ordre divers, suivant plusieurs circonstances. La principale est la concentration du poison injecté. Si la dose est forte, les altérations se montrent très

vite et ont une marche rapide, de façon que, déjà après un jour, le gonflement du noyau et des corps de Nissl a disparu, pour faire place à la désagrégation de ces derniers. Si au contraire les solutions sont plus diluées, ou si, en même temps que de fortes doses toxiques, on a injecté de grandes quantités d'antitoxines, les modifications se montrent plus tard et durent beaucoup plus longtemps, quoiqu'elles se développent toujours de la même manière.

Les cellules ne présentent pas toutes des altérations égales en intensité et en degré; c'est pourquoi, sur une même coupe microscopique, on peut voir différentes formes d'altérations dans les différentes cellules. Enfin, on doit croire que les animaux ne réagissent pas tous de la même manière, et qu'il y a une résistance individuelle incontestable. Si la dose n'a pas été mortelle, ou si l'on a fait agir en même temps l'antitoxine tétanique, les lésions disparaissent lentement. En effet, les corps de Nissl reprennent leur aspect ordinaire avant les nucléoles, tandis que ceux-ci, par leur modifications, témoignent pendant longtemps de l'altération qui a eu lieu. Cet aspect des cellules est considéré par les auteurs comme spécifique de l'intoxication tétanique, puisqu'ils n'ont pu le retrouver dans d'autres lésions expérimentales. Ils croient, en outre, que les lésions sont l'effet d'une combinaison chimique du poison avec les constituants ordinaires de la cellule nerveuse.

Vincenti a étudié le système nerveux de lapins et de cobayes morts à la suite du tétanos expérimental, ayant duré de vingt heures à six jours. La méthode employée, cependant, a été seulement celle de Golgi. Par cette méthode, il a rencontré l'atrophie variqueuse de plusieurs prolongements cellulaires, d'une manière non diffuse, mais circonscrite, ou, pour mieux dire, par zones de plus grande intensité. Le caractère de la lésion aurait des qualités spéciales, dignes d'être notées. En effet, les grosses cellules pyramidales de l'écorce cérébrale présentent ladite altération dans leur long prolongement se dirigeant vers la surface du manteau. Au contraire, dans la substance grise qui entoure l'aqueduc de Sylvius, seraient intéressés les prolongements qui se diri-

gent vers l'intérieur. Enfin, dans les cellules des cornes antérieures de la moelle épinière, seraient lésés les prolongements qui se trouvent dans la substance grise, spécialement autour du canal central. Les lésions se présentent beaucoup plus graves dans la moelle allongée et dans l'isthme de l'encéphale.

Daddi a trouvé de très graves lésions dans le cervelet : les cellules de Purkinje sont augmentées de volume jusqu'au double, au triple de l'état normal, avec des bords irréguliers et indécis; la substance chromatique est, bien souvent, complètement disparue. Dans d'autres cas, le protoplasma est comme séparé en deux zones : une périphérique incolore, et une centrale, diffusément colorable. Dans les cellules pyramidales de l'écorce cérébrale, l'auteur trouva une destruction des bâtonnets de Nissl, une raréfaction protoplasmique, et souvent aussi une vacuolisation. Les ganglions intervertébraux resteraient normaux. Claude injecta à un chien une dose non mortelle de toxine tétanique, après 24 jours, il observa des contractures et convulsions. Ayant tué l'animal, il rencontra, à l'examen histologique de la moelle épinière, des altérations protoplasmiques et nucléaires. Il rencontra aussi des foyers de myélite interstitielle, près desquels il trouva des altérations dans les cellules et fibres nerveuses. Il ne croit pas, cependant, que ces altérations soient spécifiques du tétanos, mais il pense, au contraire, qu'elles sont secondaires aux foyers de myélite.

Mais ceux qui battirent en brèche le plus fortement la doctrine de la spécificité des lésions du tétanos, savoir : Courmont, Doyon et Paviot,affirmèrent que, chez les chiens injectés, on ne trouvait rien d'anormal dans la moelle épinière. Chez les cobayes, on trouve, à vrai dire, dans plusieurs cellules, des colorations à taches; mais on trouve ces mêmes lésions chez des cobayes normaux. Dans un second travail, ils confirmèrent pleinement les choses déjà dites, mais ils ajoutèrent aussi des faits nouvellement trouvés. En effet, chez les cobayes tués durant les accès, on rencontra des lésions diffuses, qui n'étaient pas en rapport avec le

siège des injections. Chez les cobayes tués après quarante-cinq jours, les altérations étaient diffuses dans toutes les cellules.

Contrairement à ces affirmations assez neuves, d'autres auteurs, dont le premier est Pechoutre, trouvèrent constamment des lésions chez les animaux tétanisés. En effet, l'auteur que je viens de nommer trouva dans les cellules des cornes antérieures une modification du bord cellulaire, une tuméfaction partielle ou totale de la cellule et de l'espace péricellulaire, une coloration diffuse de la substance achromatique, une désorientation des corps chromatophiles; plus tard, ceux-ci se montraient morcelés, irréguliers et enfin réduits en une très fine poussière.

Babes trouva dans le tétanos des modifications du cylindraxe et des cellules; mais la description qu'il a donnée de ces lésions est presque identique à celle des auteurs précédemment cités.

Chantemesse et Marinesco ont fait également de nombreuses recherches sur des animaux inoculés avec une dose toxique à longue échéance. Ils ont inoculé aussi de la toxine avec de l'antitoxine; enfin, à d'autres animaux, de l'antitoxine d'abord, et trente-quatre heures plus tard, la dose usuelle de poison tétanique. Ils trouvèrent des lésions qui confirmèrent complètement les recherches de Nissl et de Babes. Les lésions étaient semblables entre elles, chez les animaux injectés de la première et de la troisième manière, et elles étaient les mêmes que celles que j'ai décrites plusieurs fois jusqu'ici. Au contraire, lorsque la toxine était injectée mêlée à l'antitoxine, la cellule apparaissait comme entièrement désorganisée. Par conséquent les auteurs croient que ces lésions sont le résultat de l'union de la toxine tétanique avec le cytoplasma du neurone. Cette union augmente l'excitabilité de ce dernier, et produit les lésions cellulaires déjà décrites.

Nageotte et Ettlinger, à la suite de l'injection de toxine tétanique, ont trouvé de graves altérations des corps cellulaires, savoir : destruction des corps de Nissl, vacuolisation, fissuration du protoplasma, et d'autres graves altéra-

tions de toute la cellule. Mais ces modifications sont inconstantes et n'ont aucun rapport avec la contracture tétantique.

De Boch et Demoor inoculèrent trois cobayes avec le pus d'une plaie d'un homme affecté de tétanos. Ayant tué les animaux à des intervalles différents, ils trouvèrent de graves altérations du protoplasma, chromatolyse périphérique avec coloration diffuse du protoplasma, des vacuoles et des fissures dans ce dernier, et le noyau atrophié, avec coloration homogène; plus tard, destruction du nucléole et augmentation de l'espace péricellulaire; enfin, rapetissement de la cellule, se terminant par la nécrose. Ces altérations sont en rapport avec l'intensité de l'altération, et sont d'autant moins prononcées que l'on remonte vers les parties supérieures de l'axe cérébro-spinal.

Inhowski a étudié aussi la question. Il a vu que « dans l'empoisonnement par la toxine tétanique on constate des modifications dans les cellules nerveuses de la moelle et, à un certain degré, dans celles de l'encéphale. Les modifications qui concernent la substance chromatophile et le noyau sont caractérisées par leur variabilité, leur inconstance et leur variation d'un cas à l'autre; c'est pourquoi on ne peut pas les considérer comme spéciales à cet empoisonnement. Cependant il existe un fait, qui se rencontre le plus souvent : c'est l'accumulation des cellules migratrices mononucléaires autour des cellules nerveuses et leur pénétration dans le protoplasma de ces dernières; le phénomène se manifeste avec le plus d'intensité dans les intoxications chroniques. Il doit être considéré comme l'expression de la phagocytose mononucléaire du tissu nerveux et sert de signe de mort ou tout au moins d'affaiblissement des éléments nerveux sous l'influence du virus.

Courmont, Doyon et Paviot, en poursuivant les recherches sur le tétanos expérimental, ont vu des lésions prédominantes dans le cerveau et au niveau des couches de cellules du manteau gris, dans la moelle des lésions analogues, mais moins marquées; mais on voyait surtout une infiltration de petites cellules inflammatoires en amas péri-

Les animaux employés ont été très différents. Je me suis servi de préférence de petits chiens, mais aussi de cobayes, de lapins, de pigeons.

J'ai injecté à ces animaux des doses différentes, depuis celles qui tuaient en deux à trois jours, jusqu'à celles qui tuaient après vingt à trente jours, avec la forme chronique du tétanos.

La toxine employée était obtenue en partant d'un bacille de Nicolaïer très virulent.

Le traitement ultérieur de cette culture fut fait selon les règles données par Roux, et spécialement suivant celles de Behring avec la modification que j'ai indiquée dans un autre travail[1] : c'est pourquoi je n'insiste pas sur les détails.

La toxine, après avoir été filtrée, fut conservée, suivant les règles récemment données par ce dernier auteur, sous une couche de toluène en bouteille obscure avec addition de petites quantités d'orthophosphate disodique ($Na^2 HPO^4$).

La toxine ainsi préparée s'est conservée, à vrai dire, pendant longtemps; toutefois j'ai eu toujours soin, pour ne pas fausser les expériences, de la renouveler chaque mois.

Les doses toxiques étaient celles que je viens de donner dans le travail déjà cité.

Seulement pour les chiens, sur lesquels, autant que je sais, il n'existe pas encore de recherches rigoureuses de dosage, je dirai que ma toxine se montrait assez puissante. En effet, 0,05 de centimètre cube tuait en six jours un chien de 12 kilogrammes, ce qui fait, selon la notation de Behring et Knorr, que $T = 40\,000$ c.

III

Les lésions rencontrées sur les morceaux traités par les méthodes moins exactes, dans les conditions indiquées plus haut, ont donné pour résultat que le tissu nerveux, spécialement la moelle épinière, était considérablement altéré. On

1. ZINNO, Beitrag zur Studium der Enstehung der Toxine mit besonderer Beruchsichtigung neuer Kulturboden mit starker Erzeugung von Toxinen (*Centralblatt f. Bakt.*, 1902, n° 2, Bd XXXI).

constatait en effet toutes les lésions qui ont été indiquées par le groupe d'auteurs dont il a été question. Les cellules présentaient de grosses vacuoles, des fissures dans le protoplasma, le noyau plus ou moins atrophique ou gonflé, une augmentation notable de l'espace péricellulaire. Tout le reste du tissu présentait de même des altérations bien manifestes, les cellules de la névroglie ratatinées, les fibres nerveuses avec leur cylindraxe très déplacé, souvent avec la gaine myélinique gonflée, parfois au contraire rapetissée.

Ces lésions (que je viens d'exposer d'une manière très sommaire, eu égard à leur nature artificielle) étaient pourtant inconstantes et irrégulières ; elles se présentaient comme par taches, tantôt plus intenses, tantôt plus faibles, et dans quelques points elles ne se montraient presque pas.

De plus, en observant avec plus d'attention, on voyait que les préparations des couches plus superficielles, celles qui, par conséquent, avaient subi le mieux l'action des différents liquides, étaient mieux conservées, celles des plus profondes, au contraire, se montraient plus fortement altérées, surtout si elles provenaient de fixations par l'alcool.

Bref, en suivant ces méthodes, on obtient, conformément à ce que Courmont et autres ont observé, des lésions banales, inconstantes, non spécifiques. Mais les conditions expérimentales où, tout exprès, j'ai voulu me mettre, montrent la grave cause d'erreur qui fausse complètement les résultats.

Ce fait ressortira encore mieux de la description des préparations exécutées avec les autres méthodes que j'ai déjà indiquées plus haut.

En observant attentivement les préparations faites suivant une technique plus rigoureuse, telle que je l'ai décrite auparavant, les altérations que l'on observe sont bien différentes.

C'est le protoplasma qui est le premier lésé dans ses granules chromatophiles. Ceux-ci, dans les cas (et j'ai eu l'occasion d'en observer deux) où les symptômes tétaniques sont apparus au deuxième jour, se montrent légèrement altérés. Le contour semble à peine ombré, la colorabilité est ou légèrement augmentée sur certains points, ou quelque peu

diminuée, et la substance achromatique ne présente pas d'altérations visibles.

Si les symptômes ont duré plus longtemps, les altérations sont plus considérables. En effet, les corpuscules de Nissl se montrent un peu plus déformés, les bords sont comme sinueux, les corpuscules mêmes se présentent un peu rapetissés en général en état d'hypocolorabilité.

Plus tard, les bâtonnets chromatophiles présentent des raréfactions dans leur épaisseur (état crébriforme), puis ils se morcellent, deviennent très pâles, et il arrive un moment où les corpuscules n'existent plus, et il ne reste à leur place qu'un fin détritus à peine colorable.

Quant au siège de ces lésions, il ne m'a pas paru, contrairement aux affirmations des premiers auteurs cités, qu'il fût constant.

En effet, je l'ai vu occuper tantôt les parties périphériques, tantôt les parties centrales, tantôt la base des prolongements.

Je crois donc qu'il ne faut attribuer aucune importance à ce fait, auquel jadis on en donnait une si grande. Et cela me confirme dans l'opinion de plusieurs des plus récents auteurs, unanimes sur ce point, il me suffit de citer van Gehuchten et son école.

Cette altération (chromatolyse) se rencontre, comme il est naturel, dans les cellules somatochromes, spécialement dans les plus grosses, c'est-à-dire les grosses cellules pyramidales des cornes antérieures, les cellules motrices de la substance grise du quatrième ventricule, celles du noyau denté de l'olive.

Les noyaux qui se trouvent autour de l'aqueduc de Sylvius et quelques cellules des corps striés présentent aussi d'égales altérations, quoique à un degré progressivement moins élevé.

Les cellules du faisceau d'Ammon, si délicates quant à leur conservation, ne présentent que de légères altérations, même dans les phases les plus avancées,

Enfin les grosses cellules pyramidales de l'écorce cérébrale et les cellules de Purkinje du cervelet se montrent

modifiées. Les premières, à cause de leur structure spéciale, de la disposition de leurs corpuscules, présentent rarement, entre les lésions notées, la désorientation des granules de Nissl, tandis qu'elles passent plus facilement à leur complète disparition. Au contraire, les cellules du cervelet montrent de plus grandes altérations à la périphérie, où il existe, comme l'on sait, des granules plus gros. Ils ne se morcellent presque jamais; mais plus facilement ils se décolorent et deviennent réticulés, puis ils se confondent l'un avec l'autre.

Les zones moyenne et interne des mêmes cellules ont, comme l'on sait, une structure différente; elles s'altèrent plus rapidement, de sorte que, d'abord, disparaissent les petits granules de la zone moyenne, puis ceux de la zone interne, et seulement à la fin ceux de l'externe.

Il en est bien autrement pour les cellules caryochromes et cytochromes, dans lesquelles, comme l'on comprend aisément, on ne remarque aucune altération des bâtonnets.

Je ne veux pas ici diriger mon étude sur d'autres types de cellules, subdivisions de celles déjà décrites, savoir les cellules *stycochromes*, *griochromes*, etc. J'entrerais dans la très difficile question de la structure de la cellule nerveuse, ce qui est en dehors de ma tâche. Il me semble que, lorsqu'il s'agit de lésions anatomo-pathologiques, il faut se borner à une observation attentive et impartiale des faits se rapportant à ce qui a été vraiment et sûrement observé dans la structure de la cellule nerveuse. On évite ainsi de graves erreurs.

Moins nombreuses sont les altérations du cytoplasma. Malgré toutes les théories qu'on a émises sur la structure de celui-ci, nous ne connaissons pas exactement cette structure, et par conséquent nous ne pouvons pas dire exactement quelles sont ses modifications pathologiques. C'est justement à cause de cela, à ce qu'il me paraît, que toutes les descriptions des altérations cytoplasmiques sont toujours très vagues, incertaines et souvent contradictoires. Un exemple remarquable de ce fait nous est justement fourni par le sujet en question. En effet, tandis que la description des

altérations des granules de Nissl est, pour beaucoup d'auteurs, presque uniforme, au contraire les descriptions des modifications du protoplasma sont un peu contradictoires.

Quoi qu'il en soit, j'exposerai brièvement, sans idées préconçues et d'une manière objective, ce que j'ai observé. J'ai vu rarement un léger gonflement initial de toute la cellule; au contraire, il survient promptement, au deuxième ou troisième jour, un léger ratatinement de la périphérie cellulaire.

Il est toujours peu considérable; par contre, il survient bientôt une décoloration progressive du contour cellulaire. Mais si l'on observe attentivement, on peut encore apercevoir, bien qu'avec beaucoup de difficulté, le contour cellulaire, même dans les cas avancés. Il ne se produit donc jamais ce que d'autres ont affirmé, une rapide destruction du contour cellulaire, même dans les cas avancés.

La masse du cytoplasma, dans les phases initiales, présente avant tout une hypercolorabilité manifeste.

Cette *pycnose* est tantôt diffuse, tantôt en taches. En sont affectées surtout quelques grosses cellules pyramidales, spécialement du groupe latéral antérieur, les cellules du corps denté de l'olive, et surtout celles de la substance grise de l'aqueduc de Sylvius.

Quelques préparations bien réussies à l'hématoxyline montrent aussi le réseau avec les mailles élargies, peut-être par une imbibition séreuse aiguë. Mais il n'y a jamais disparition du réseau et formation de cavités, celles-ci étant, comme l'on a vu, des produits artificiels.

Dans les phases ultérieures, le réseau ne s'aperçoit plus, puisque le noyau devient presque homogène, sans qu'on puisse dire exactement comment ce phénomène se produit.

Cette phase correspond à celle que je décrirai bientôt, et que j'ai observée sur des préparations à la méthode de Nissl.

A mesure que la marche de l'intoxication est plus longue, la pycnose fait place à une lésion tout à fait opposée, c'est-à-dire à une progressive décoloration du protoplasma, dans lequel à cette époque sont déjà disparus presque entièrement les granules chromatophiles, se montre transformé

comme en une vésicule irrégulière, presque entièrement incolore (méthode de Nissl).

Comme il est aisé de le comprendre, les choses ne se passent pas d'une manière aussi schématique que je les ai décrites, car, dans les diverses cellules, ces phases durent des temps différents, et par conséquent, on peut souvent rencontrer, sur une même coupe, toutes les diverses formes d'altération que j'ai exposées par ordre chronologique.

Les altérations du noyau et du nucléole sont aussi dignes de remarque.

D'abord le contour nucléaire devient légèrement irrégulier et un peu plus colorable.

Si l'on a soin de suivre la méthode de Heidenhain, on voit que le centrosome et le nucléole s'altèrent très promptement, perdent leur sphéricité, deviennent comme sinueux et se colorent fortement en noir. Au contraire, par d'autres colorations qui permettent de voir les rares fils de chromatine du noyau, on observe que ceux-ci disparaissent presque complètement et avec beaucoup de rapidité.

Le noyau présente très rarement, dans l'intoxication dont je m'occupe, une forte hypercolorabilité, de manière à donner lieu à cet aspect spécial, qui est connu sous le nom d'*homogénisation* du noyau de Szarbô.

Ce qui, par contre, s'observe plus ordinairement, c'est la caryolyse, qui prend son commencement précisément du centrosome et du nucléole, la membrane nucléaire étant plus résistante. Ceux-là se morcellent peu à peu, se transforment en fins granules irréguliers, plus ou moins nombreux, qui peu à peu pâlissent, jusqu'à disparaître complètement.

Dans cette phase, toute la cellule se montre transformée en une grosse vésicule presque incolore, dans laquelle on aperçoit à peine une membrane nucléaire très pâle, et le contour cellulaire très indécis.

Les prolongements subissent des altérations analogues. Dans les cellules qui en sont pourvues, disparaissent en eux, d'abord les corpuscules de Nissl. Peu à peu ces derniers deviennent moins colorables et moins visibles.

Lorsqu'on emploie la méthode de Golgi, on voit que les prolongements deviennent légèrement irréguliers, gonflés, souvent un peu sinueux.

Chez les animaux tués, dont on fixait immédiatement le système nerveux, je n'ai jamais rencontré de morcellement, de formes à chapelet, de diastase des fragments, d'atrophie variqueuse, etc. Ces lésions s'observent seulement si les animaux sont autopsiés longtemps après la mort; elles sont donc des productions cadavériques, sur le mécanisme desquelles nous reviendrons plus tard.

Les fibres nerveuses ne se montrent altérées que tardivement. Grâce aux colorations convenables, on voit à vrai dire, dès le commencement, surtout si l'intoxication a été forte, le cylindraxe un peu rapetissé, irrégulier, peu colorable. Quant à la gaine myélinique, la méthode de Marchi, seulement vers le dixième ou onzième jour, et même plus tard, fait voir des altérations dégénératives initiales, à peine sensibles, qui deviennent un peu plus prononcées dans les jours suivants, mais sans prendre jamais de très considérables proportions.

Toutes ces altérations, comme j'ai déjà dit, varient suivant différentes circonstances : telles sont la dose employée, la race des animaux, leur âge, leur état de nutrition, et tant d'autres facteurs, qu'il serait inutile de prendre ici en considération.

Ces variations concernent aussi bien l'intensité que la diffusion du processus. En effet, dans quelques circonstances, j'ai pu observer des lapins de race noire, qui, parmi les animaux d'expérience, sont des plus résistants au tétanos, survivre jusqu'à seize jours après l'injection d'une dose par kilo, qui avait tué, en deux jours seulement, un lapin blanc beaucoup plus jeune.

La névroglie subit, elle aussi, des altérations.

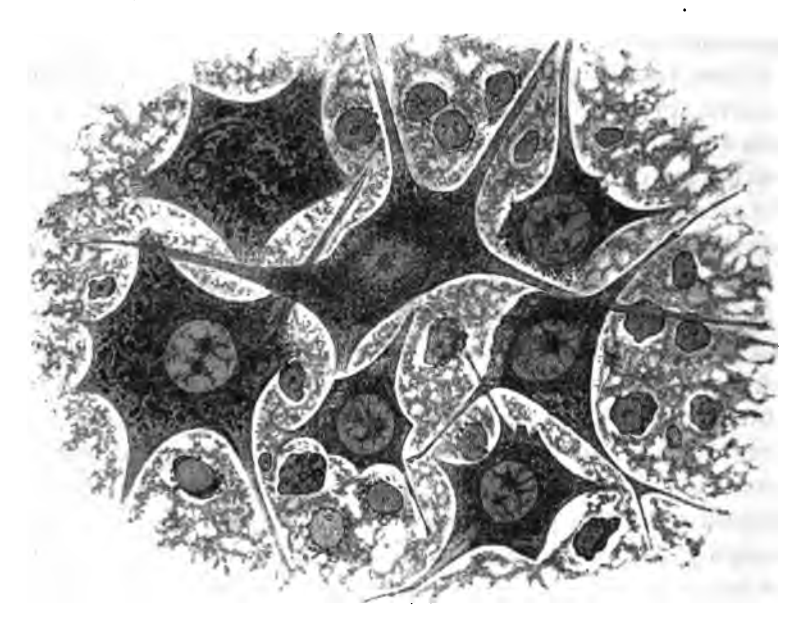
En effet, le noyau présente des phénomènes de caryolyse, qui, dans leurs lignes principales, sont semblables à ceux qui ont été précédemment décrits, et sur lesquels par conséquent, il serait inutile d'insister.

Les prolongements se montrent un peu ratatinés, un

peu tordus, mais ne présentent pas de plus graves altérations. On voit aussi quelquefois dans les périodes avancées un peu de prolifération du tissu de l'adventice des vaisseaux. Enfin, il existe toujours une infiltration parvicellulaire, qui pourtant ne se montre pas très promptement, mais qui augmente progressivement, jusqu'aux phases les plus tardives. Les leucocytes sont pour la plupart mononucléaires, à protoplasma clair.

Les vaisseaux sont élargis, mais pas beaucoup, et on trouve quelquefois de petites hémorragies. Mais cela n'a pas lieu fréquemment, et sur ce point il n'y a pas d'accord parmi les descriptions données à cet égard par les auteurs, les uns disant l'avoir retrouvé, les autres le niant. Toutes ces lésions suivent strictement la voie de l'injection. Si, en effet, celle-ci a été faite d'un côté, c'est justement de ce côté que prédominent les lésions dans la moelle épinière. Si l'injection de toxine est faite dans une cuisse, les lésions sont encore mieux localisées du côté correspondant, et les parties supérieures de la moelle sont presque entièrement intactes. Cela, bien entendu, lorsqu'on sacrifie l'animal pendant que la contracture est circonscrite au seul membre postérieur inoculé. Il est bien d'ajouter, enfin, que dans ces derniers temps j'ai exécuté une autre série de recherches pour tenter de reconnaître quelles sont les lésions initiales qui se produisent dans les éléments nerveux, à la suite de l'intoxication tétanique. Cela m'a semblé très important, et j'ai même cru, pour les raisons que je vais exposer, que c'était là la question qu'il importait le plus de résoudre. Dans ce but j'ai sacrifié les animaux juste au moment où commençaient à peine à se produire les premières manifestations toxiques. A cette sorte de recherches se prêtent spécialement les formes très légères, c'est-à-dire déterminées avec des quantités minimes de poison, et par des injections exécutées très périphériquement dans un membre, de sorte que l'on puisse facilement tuer les animaux, lorsque les convulsions sont encore très limitées. Dans ce cas cependant, quelque attention que j'aie mise, j'ai toujours dû constater que, pour plusieurs raisons, mais spécialement à cause des diversités

structurales qu'on rencontre normalement dans la moelle épinière, il n'est nullement facile de surprendre le premier début de ces lésions. Par contre, dans les coupes en série, on voit très souvent avec assez de clarté que les cellules en rapport avec la partie lésée sont évidemment altérées dans le sens précédemment décrit, tandis que dans les environs,



On voit une coupe de la substance grise de l'aqueduc de Sylvius d'un lapin avec lésions initiales, mort au deuxième jour depuis l'injection.
Coloration avec le bleu de toluidine (Zeiss Immers. 1,5mm. Ouvert. 1,30. Oc. compens. 4. Tub. allong. 16).

et spécialement dans l'autre segment de la moelle, les cellules se montrent complètement normales.

J'ai obtenu des résultats un peu meilleurs, en étudiant les régions de la moelle allongée et de la substance grise de l'aqueduc de Sylvius et en sacrifiant les animaux lorsque les manifestations de la part des muscles de la tête étaient à peine commencées; et cela parce que dans ces régions, à cause d'un grand nombre de circonstances, il est plus facile de bien reconnaître les lésions initiales.

L'aspect des lésions que l'on observe dans ces points,

bien que ces lésions puissent être saisies dans leurs phases initiales, ne diffère pas de celui des lésions que nous avons décrites jusqu'ici. On remarque en effet une hypercolorabilité avec morcellement partiel des masses chromatiques et quelque indice de fusion des corpuscules chromatophiles voisins les uns des autres. C'est là tout ce que l'on peut observer même avec les plus forts grossissements, tandis que les prolongements sont encore intacts et l'invasion leucocytaire avec la phagocytose consécutive des cellules nerveuses est à peine commencée.

Nous arrivons donc à la conclusion que, sur la question si importante du mode de début des lésions cellulaires, les méthodes techniques de recherches aujourd'hui en usage nous permettent seulement de dire que ces lésions commencent dans les corps chromatophiles avec une perte des contours de ces mêmes corps et avec leur hyperchromatophilie.

IV

Comme l'on voit par tout ce que j'ai exposé jusqu'ici, j'ai tâché d'être absolument objectif et d'éliminer tout ce qui pouvait sembler contradictoire.

Mais maintenant je crois nécessaire de faire suivre quelques considérations, pour mettre en rapports les faits que j'ai observés avec ceux qui ont été exposés par d'autres investigateurs.

D'abord je note que les lésions, comme on l'a vu, ont un caractère presque commun. Voulant les exposer synthétiquement, elles consistent en une forme initiale d'hypercolorabilité, suivie, un peu plus tard, par une destruction de tous les éléments constitutifs du neurone.

Cette destruction commence dans les corpuscules chromatophiles, se propage au cytoplasma et aux prolongements, et finalement envahit aussi le noyau, qui cependant résiste plus que tous les autres constituants cellulaires à cette phase destructive.

En même temps s'altèrent les cellules de la névroglie, qui sont un peu plus résistantes, et, enfin, une invasion leu-

cocytaire a lieu qui fonctionne, à ce que l'on dit, comme nécrophore, pour éloigner le *matériel mort*.

Plusieurs facteurs influent sur la marche et la terminaison du processus; mais, en les considérant synthétiquement, ils se réduisent à deux : force du poison et résistance cellulaire. De ces deux facteurs dépend la diffusion et la rapidité du processus, et par conséquent aussi de la mort. En observant attentivement, on peut même constater que cette dernière survient ordinairement, lorsque les lésions se sont largement propagées aux grosses cellules bulbaires, spécialement aux noyaux du vague.

Nous sommes arrivés maintenant à la difficile question de savoir si la lésion est ou non spécifique, et quels sont ses rapports avec la toxine tétanique. Mais il suffit de feuilleter n'importe quel journal de névrologie de ces dernières années, pour reconnaître que, excepté quelques modalités concernant la chromatolyse, et qui sont même de peu d'importance, toutes les autres phases d'altérations sont identiques à celles qu'on observe en beaucoup d'autres conditions pathologiques. En effet, chez les animaux intoxiqués avec des poisons minéraux ou végétaux ou avec différentes espèces de toxines, de même que chez des animaux fatigués, ou autrement altérés, on voit toujours les mêmes modifications, que l'on trouve répétées méthodiquement dans tous les travaux de ce genre.

L'assertion déjà vieillie de quelques auteurs, que l'on peut d'une manière sûre faire le diagnostic spécifique d'une intoxication d'après les altérations de quelques cellules nerveuses est aujourd'hui, comme il est bien connu, absolument insoutenable.

On peut donc facilement déduire de ce qui a été exposé, que, d'une part, on ne peut point admettre l'opinion de ceux qui croient que les lésions produites par le poison tétanique sont inconstantes, très variables et d'une nature tout à fait banale; mais que, d'autre part, on ne peut admettre non plus que ces lésions soient constantes et tout à fait spécifiques. Il me semble que, déduction faite de ce qu'il faut attribuer aux variations individuelles et à l'intensité diffé-

rente de l'action toxique, ces lésions ont un caractère morphologiquement presque identique, et qu'elles sont toujours égales, non pas par leur extension, car celle-ci est variable, mais par leur aspect d'ensemble.

Cependant ces lésions ne sont nullement spécifiques, car, avec des modalités très peu différentes, elles se présentent à la suite de l'action des causes morbigènes les plus variées.

Quant à la question plus importante et plus difficile qui concerne l'origine de ces lésions, les opinions sont très différentes, et on ne peut point dire, pour le moment, quel est le véritable mécanisme de leur production. En effet, la plupart des auteurs pensent, comme on l'a vu, qu'il s'agit ici d'une combinaison du poison tétanique avec la substance propre des cellules nerveuses. Cela est peut-être vrai, comme nous allons le voir, pour le premier moment où la toxine vient en contact avec la cellule nerveuse: mais cette conception ne peut point valoir d'une manière absolue, ainsi que l'ont soutenu les auteurs précédemment énumérés, à expliquer toutes les modalités successives que la lésion cellulaire présente. Après un examen attentif de formes très différentes d'altérations nerveuses dépendant des causes les plus diverses, il me semble qu'on ne peut aujourd'hui concevoir leur mécanisme de production, et spécialement celui de la chromatolyse, de la manière suivante.

Toutes ces causes morbigènes ont pour effet commun de produire la mort des éléments chromatophiles, et souvent aussi des noyaux cellulaires. Par conséquent, la cellule nerveuse dans laquelle se sont produites, pour les raisons sus-exposées, ces altérations nécrobiotiques, se trouve au milieu de tissus vivants, dont elle doit subir l'influence ultérieure. Puisqu'il ne peut pas se produire une coagulation intracellulaire, car dans les cellules nerveuses, comme il est déjà connu depuis les recherches de Cohnheim et de Weigert, la forme de nécrose dite de coagulation n'existe pas, il se produit par contre, avant tout, une modification des processus osmotiques, qui se manifeste ou par une augmentation du liquide intra-cellulaire, c'est-à-dire par

une légère tuméfaction de la cellule, ou plus ordinairement, par une sortie de liquide, avec diminution du corps cellulaire, rapprochement des masses chromatophiles, et aussi, par conséquent, augmentation de leur colorabilité.

Dans un second moment, il se produit par contre une pénétration de ferments protéolytiques, sécrétés presque exclusivement par les cellules lymphoïdes, qui s'adossent et pénètrent, comme il a été dit, dans les cellules nerveuses altérées. Ces ferments pénétrant dans l'intérieur du corps cellulaire, digèrent lentement, mais sûrement les principes constituants de la cellule; et cette digestion se traduit anatomiquement par la décoloration successive et la disparition finale de tous les éléments chromophiles. Si la cause morbigène agit avec intensité, de manière à détruire complètement tout le contenu cellulaire, on observe d'abord la destruction, c'est-à-dire la disparition complète des corps de Nissl, puis celle du noyau, et enfin de toute la cellule. Si au contraire l'agent délétère n'a agi que partiellement, on peut assister à la réparation plus ou moins complète de la partie détruite, ainsi qu'on l'a vu plusieurs fois, même pour le tétanos, dans les cas d'administration consécutive de l'antitoxine.

Pour ce qui concerne l'intoxication tétanique, on doit donc admettre que l'action du poison spécifique se borne à la production initiale des lésions nécrobiotiques des constituants cellulaires. Ces derniers ainsi lésés subissent le sort commun des cellules nerveuses mortes pour n'importe quelle cause, et restées en rapport avec les tissus vivants. Il est donc facile de comprendre que les modifications ultérieures, c'est-à-dire celles qui ont été jusqu'à présent histologiquement notées, ne sont aucunement spécifiques, mais se présentent toujours égales, excepté quelques différences dues à des modalités expérimentales, quelle que soit la cause originelle, de la lésion intracellulaire.

Si quelque chose de spécifique peut être rencontré, cela devra se vérifier dans les premiers moments, pendant lesquels se produit la fixation du poison sur l'élément nerveux. Mais, comme on l'a vu, il n'est pas possible, par toutes les

méthodes techniques aujourd'hui en usage, même appliquées avec les plus grandes précautions, d'arriver à découvrir des modalités spéciales, caractérisant l'intoxication spécifique.

A vrai dire, on pourrait aussi supposer que les lésions ne soient déterminées qu'indirectement par la toxine, dans ce sens qu'elles seraient secondaires aux lésions des portions périphériques du neurone, car plusieurs auteurs (Courmont, Ransom, etc.) pensent que l'action du poison tétanique s'exerce sur les voies cellulipètes, au moins pour ce qui résulte des mêmes recherches physico-pathologiques. Enfin, on pourrait aussi considérer les lésions comme secondaires aux désordres vasculaires, car il est connu que Marinesco, Lugaro et beaucoup d'autres ont vu la chromatolyse se produire dans toute sa complexe évolution, à la suite de simples désordres vasculaires.

Mais les connaissances acquises dans ces derniers temps rendent plus acceptable la première hypothèse, c'est-à-dire que les lésions sont en rapport avec l'action directe de la toxine sur la cellule nerveuse.

En effet, Gamaleïa, par une étude critique très perspicace, est arrivé à la conclusion que le poison tétanique doit être considéré comme un agent coagulant partiel, c'est-à-dire, à proprement parler, comme un coagulant de la substance des cellules nerveuses. Mais plus important et plus démonstratif est le fait expérimental mis en lumière récemment par Pasquini, qui a reconnu que dans l'intoxication tétanique le système nerveux central contient seul le poison inoculé, intimement fixé aux éléments nerveux. Le sang et tous les autres organes ne présentent au contraire aucune trace du poison spécifique.

Mais quelle que soit la manière dont se produisent les altérations initiales des constituants de l'élément nerveux, il me paraît tout à fait hors de doute que ce premier moment échappe aux recherches histologiques.

Les modifications auxquelles nous assistons, ne sont que le produit de l'évolution que subissent passivement les éléments nécrobiosés intracellulaires, au contact du plasma vivant ambiant.

C'est justement pour cette raison que les lésions cellulaires, quelle que soit leur première cause pathogénique, se présentent fondamentalement avec un même aspect histologique.

V

J'ai tâché aussi de me rendre compte pourquoi les lésions dans cette intoxication et dans beaucoup d'autres sont progressives, et entraînent lentement la mort de l'animal. On ne peut supposer que la toxine existe encore dans l'organisme et continue à exercer son action destructive. On doit bien concevoir, comme je l'ai déjà dit, que les lésions soient progressives, parce que les cellules lésées sont dans un milieu vivant. Mais cela ne suffit pas toujours à expliquer comment on voit souvent les animaux presque rétablis présenter comme de nouveaux symptômes et enfin mourir dans la cachexie. Après avoir éliminé un grand nombre de facteurs, que par une étude attentive j'ai reconnus comme privés d'importance, j'ai dirigé mon attention sur l'infection secondaire. Pour l'intoxication tétanique, les faits que j'ai observés sont démonstratifs ; même alors que l'intoxication n'a duré que quelques jours (quatre ou cinq), on trouve déjà dans les organes, dans beaucoup de cas, au moyen de colorations appropriées, des bactéries. Si l'intoxication dure encore plus longtemps (chez un lapin j'ai pu la prolonger treize jours), l'invasion bactérienne arrive jusque dans les centres nerveux. Chez le lapin sus-mentionné, je fis au douzième jour, avec toutes les précautions ordinaires d'asepsie, une petite saignée. Le sang fut ensemencé dans les milieux de culture habituels, mais il ne donna lieu à aucun développement microbien. Ayant tué le lapin au treizième jour, je fis des cultures, toujours avec les plus grandes précautions, du foie, de la rate, des centres nerveux. Dans ces dernières, se développèrent de rares colonies, tandis que celles du foie et de la rate étaient plus nombreuses. Il s'agissait d'un colibacille pur et simple, ne liquéfiant pas la gélatine, mais donnant sur elle les colonies ordinaires, polymorphes, coagu-

lant le lait, faisant fermenter plusieurs sucres, et produisant une médiocre quantité d'indol.

La source de cette invasion était certainement l'intestin, qui, dans ces cas, fut toujours trouvé ulcéré, et qui, au microscope, montra une exsudation riche en cellules et très riche en bactéries. J'ai obtenu des résultats identiques dans une plus longue série de recherches concernant l'intoxication diphtérique, où ces faits sont encore plus précoces. Il faut ajouter que cette infection ne se présente pas toujours, comme je le crus dans mes premières recherches, mais elle se voit néanmoins fort souvent, et elle a par conséquent un grand intérêt.

Dans le tétanos, ce fait se produit rapidement, parce que les animaux, après l'invasion générale des convulsions, ne mangent plus. Le jeûne, comme on sait (Canalis, Morpurgo et d'autres), est une des causes prédisposantes qui ont le plus d'importance, et il affaiblit considérablement les résistances organiques déjà bien affaiblies par l'intoxication. Par conséquent les bactéries intestinales peuvent franchir plus facilement les barrières épithéliales et envahir l'organisme. Elles ne restent pas, comme on a vu, dans le sang, mais s'accumulent dans les organes, surtout dans la rate, réceptacle des bactéries. Là, comme on le conçoit facilement, elles altèrent profondément les tissus; il en est de même dans le système nerveux. Tout cela explique donc la persistance des lésions, l'apparition des altérations tardives et la mort même lorsque les doses de toxine sont très petites et insuffisantes par elles seules à déterminer cette issue défavorable.

VI

Je dois maintenant tâcher de mettre d'accord, en peu de mots, les résultats de mes recherches avec ceux que d'autres auteurs ont obtenus. Toutes les grandes altérations du système nerveux, dont j'ai parlé et dont on trouve la description dans plusieurs travaux, sont des produits artificiels, ainsi que je l'ai suffisamment démontré pour la première série d'auteurs.

Les autres auteurs, qui, en vérité, ont observé beaucoup mieux, ont pourtant toujours admis l'existence tantôt de l'une, tantôt de l'autre des lésions dont j'ai parlé plus haut. Mais tantôt l'un, tantôt l'autre de ces investigateurs, Betz, Nissl lui-même, et d'autres encore, ont rencontré aussi d'autres lésions, que, pour ma part, je n'ai pu rencontrer. Or ces lésions, telles que la raréfaction de la substance achromatique, sa destruction (achromatolyse), l'état appelé pulvérulent, dû à la destruction des corps de Nissl, et quelques autres lésions décrites dans la première partie, sont aussi des altérations n'existant pas pendant la vie. Ces altérations ne sont pas des productions artificielles, mais, comme l'école de Barbacci l'a reconnu par de nombreux travaux, elles représentent, au contraire, des altérations de putréfaction. Récemment même Comparini-Bardzki a reconnu que la putréfaction, dans les cas d'intoxication, commence très vite dans le système nerveux. Il ne rend pas compte de ce fait, qui pourtant s'explique très bien, grâce à la notion de l'infection secondaire, que j'ai exposée plus haut, et en est même une excellente confirmation. En effet, si les micro-organismes se trouvent déjà dans le système nerveux, ils se multiplient rapidement après la mort, et la putréfaction par conséquent est aussi très rapide. Bien des lésions décrites par les auteurs ont donc pour origine la putréfaction, et ont bien peu à faire avec les vraies lésions existant pendant la vie. Et il n'est pas à dire que plusieurs des auteurs dont j'ai parlé ont tué les animaux et ont fixé rapidement les pièces tout de suite après la mort. Ces auteurs ont employé ordinairement l'alcool, qui, comme je l'ai dit, pénètre lentement, de sorte qu'à la partie centrale des pièces, spécialement si elles sont un peu épaisses, les micro-organismes continuent leur action destructive. Si l'on considère, en outre, que l'alcool, même concentré, ne possède qu'un faible pouvoir germicide, on verra combien il est facile, avec cette espèce de pseudo-fixation, que la putréfaction continue son cours, sans être aucunement empêchée. On ne doit nier que des fautes d'autre genre puissent aussi produire des résultats erronés. Aussi pendant l'inclusion, les colorations, la

déshydratation des pièces et ainsi de suite, lorsqu'on n'emploie pas toutes les précautions nécessaires, on peut produire des modifications artificielles qui induisent aussi en erreur les observateurs.

C'est donc seulement en fixant tout de suite des morceaux très petits dans des solutions concentrées de sublimé, comme celles que j'ai employées, et ayant soin de détacher les méninges pour favoriser la pénétration des liquides, qu'on peut être assez sûr d'une prompte fixation, évitant une putréfaction ultérieure. Malgré cela, j'ai eu toujours soin d'employer seulement les coupes les plus superficielles, qui, comme il est aisé de le comprendre, représentent les parties les plus rapidement fixées.

En tout cas, il est encore possible qu'avec une technique plus scrupuleuse (ce qui, à la vérité, me semble un peu difficile), quelques-unes des lésions que j'ai rencontrées, pourront être reconnues comme de nature artificielle.

Quant à moi, il me suffit d'affirmer encore une fois que la technique scrupuleuse que j'ai tâché de suivre, est indispensable; seulement ainsi je crois d'avoir pu démontrer la cause des contradictions si nombreuses existant à l'égard du sujet, dont je me suis occupé.

CONCLUSIONS

1° L'injection de toxine tétanique aux animaux d'expérience ordinaires produit un tableau clinique caractéristique, qui est en rapport avec des lésions toujours identiques du système nerveux.

2° Ces lésions intéressent d'abord les corps chromatophiles et presque en même temps le centrosome et le nucléole, puis elles se propagent au cytoplasma, et enfin aux prolongements. La névroglie et les fibres nerveuses sont peu lésées, et d'ordinaire seulement dans les phases avancées.

3° Le noyau, abstraction faite de la caryolyse initiale, résiste beaucoup au processus destructeur, et il n'accomplit que tardivement son évolution destructive, mais sans que celle-ci soit d'ordinaire absolument complète.

4° Il y a de nombreuses variétés individuelles, qui sont en rapport avec deux facteurs fondamentaux : puissance du poison et résistance de la cellule nerveuse. De ces deux puissances opposées naissent, suivant leur degré d'intensité, des variétés remarquables, que l'on rencontre dans les différents cas et même dans les différentes sections du même système nerveux.

5° Les lésions sus-mentionnées sont en rapport, très probablement, non pas avec l'action directe, mais avec l'action indirecte de la toxine tétanique sur les centres nerveux, ou, pour mieux dire, représentent les degrés d'évolution des éléments morts ou lésés restés en contact avec le milieu intérieur vivant.

6° D'après mes expériences, l'infection secondaire très souvent s'établit rapidement dans tous les organes, et même dans le système nerveux, au cours de l'intoxication tétanique et aussi de la diphtérique, et cela peut expliquer beaucoup de faits qu'on observe dans ces intoxications.

7° La cause du désaccord existant au sujet des lésions rencontrées par les différents investigateurs, doit être attribuée à des erreurs de technique.

Celles-ci sont de deux ordres. Dans une première série de cas, il s'agissait surtout d'une mauvaise fixation permettant une altération lente des pièces. Dans la deuxième série, les erreurs étaient en rapport avec un manque de promptitude dans l'enlèvement ou dans la fixation des pièces, de sorte que, de cette manière aussi, les modifications, quoique pendant un temps plus bref, se produisent, mais de manière moins diffuse.

8° Enfin la putréfaction beaucoup plus rapide des centres nerveux chez les animaux précédemment lésés d'une manière quelconque, constitue une remarquable confirmation de la doctrine de l'infection secondaire, puisque les germes, préexistant dans le tissu, se multiplient rapidement après la mort ou l'ablation des pièces, n'étant plus empêchés par les forces de résistance de l'organisme.

BIBLIOGRAPHIE

CAVAZZANI. Sulle alterazioni istologiche del simpatico nelle malattie infettive e nelle intossicazioni (*Riforma medica*, vol. 2, 1891, n° 14).

BECK. Ueber die Veränderungen der Nervenzellen beim experimentellen Tetanus u. s. w. (*Ungar. Arch. f. Med.*, II, 1893).

NISSL. Ueber experimentelle erzeugte Veränderungen an der Vorderhornzellen des Rückenmarks bei Kaninchen (*Allg. Zeitsch. f. Psych.*, 1895, Bd. XLVIII et Bd. LIII, 1897).

MARINESCO. Les lésions médullaires provoquées par la toxine tétanique (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1896 ; — *Presse méd.*, 1897, n° 49, et *Congrès de Moscou*, 1898).

GOLDSCHEIDER A. und E. FLATAU. *Normale und pathologische Anatomie der Nervenzellen*, Jena. G. Fischer, 1898.

VINCENZI L. Sulle fine alterazioni morfologiche della cellula nervosa nel tetano sperimentale (*Archivio per le Scienze mediche*, 1897, n° 4).

DADDI L. Sul modo di comportarsi della parte colorabile con le aniline delle cellule nervose in certe infezioni (*Boll. della Soc. med. chir. di Pavia*, 1897).

CLAUDE. Myélite expérimentale par tétanos, (*Arch. de Phys. norm. et pathol.*, t. IX, n° 4, 1891).

I. COURMONT, M. DOYON et PAVIOT. La contraction tétanique n'est pas fonction d'une lésion appréciable des cellules nerveuses médullaires. Réservès sur la valeur de la méthode de Nissl (*Arch. de physiol. norm. et path.*, 1898, t. X, p. 154).

COURMONT, M. DOYON et PAVIOT. Étude histologique fine des cellules nerveuses médullaires dans le tétanos expérimental (*Ibid.*, p. 472). Voir aussi *Soc. de Biol.*, 31 juillet 1891 et *ibid.*, 28 mai 1898).

PÉCHOUTRE. Des lésions médullaires dans le tétanos expérimental (*Soc. de Biol.*, 1898).

BABES. Ueber den Einfluss der verschieden Infectionen auf die Nervenzellen des Ruckevemarcks (*Berl. kl. Woch.*, 1898, n° 1).

CHANTEMESSE et MARINESCO. Des lésions histologiques de la cellule nerveuse dans leurs rapports avec le développement du tétanos et l'immunité antitétanique (*Presse médicale*, 1898).

NAGEOTTE et ETTLINGER. Lésions des cellules nerveuses dans le tétanos expérim. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898, et *Presse méd.*, 1898, p. 146).

DE BUCH et DEMOOR. Lésions des cellules nerveuses dans le tétanos expérim. (*C. R. de l'Acad. de méd. de Belgique*, n°s 64 et 65).

M. JOUKOWSKY. De l'influence de la toxine tétanique sur le système nerveux central (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, n° 1, p. 464).

BEHRING. *Deutsche med. Woch.*, n° 1, 1900.

COMPARINI-BARDZKY. Sulle modificazioni che il processo putrefattivo può imprimere alle cellule nervose già patologicamente lese (*Arch. di pat. nervosa e mentale*, febbraio 1900).

COURMONT, DOYON et PAVIOT. Lésions nerveuses dans le tétanos espérimental du cheval (*Journal de phys. et de path. gén.*, 1901, pp. 587-591).

PASQUINI P. Sulla presenza del veleno tetanico negli organi degli animali morti per tetano (*Rif. med.*, 25-26 aprile 1902, 255-256).

III

ACTION DES MICROBES SUR L'HÉMOGLOBINE DU SANG

PAR

Marcel LABBÉ

Chef de laboratoire de la Faculté, Médecin des hôpitaux.

Le sang étant un milieu naturel très propre à la multiplication des microbes aussi bien *in vivo* que *in vitro*, ainsi qu'en témoignent l'existence des septicémies et le choix du sang pour favoriser la culture de certains microbes comme le pneumocoque, le bacille de Koch, le gonocoque, etc., il m'a semblé intéressant d'étudier les modifications que provoquent les microbes en culture dans le sang défibriné; les réactions spectroscopiques nettes que possèdent l'oxyhémoglobine et ses dérivés facilitent beaucoup ces observations.

La plupart de ces modifications du sang sous l'influence des cultures microbiennes tiennent aux nécessités de la vie des microbes qui ont besoin d'oxygène pour entretenir leur existence. Les propriétés réductrices des bactéries ont été déjà étudiées au moyen de milieux de culture colorés; mais aucune matière colorante n'est aussi sensible que l'oxyhémoglobine et ne présente plus de tendance à céder son oxygène pour le récupérer ensuite; aucune substance n'est donc mieux choisie pour fournir des renseignements sur la manière dont les bactéries assimilent l'oxygène dans la vie aérobie et anaérobie.

J'ai choisi comme milieu de culture le sang défibriné, recueilli aseptiquement et réparti dans des tubes. Les cultures ont été faites comparativement, pour certains microbes, en présence et en absence de l'air; pour tous, elles ont été faites tantôt à l'étuve à 37°, tantôt à la chambre à 15°.

Les modifications du sang ont été observées à l'aide du spectroscope à travers le tube de culture. Il est, en général, facile par cette méthode de reconnaître le spectre de l'oxyhémoglobine, de l'hémoglobine réduite, de la méthémoglobine, de l'hématine, de l'hémochromogène, etc. Dans les cas où un doute s'élevait et où le spectre de la méthémoglobine pouvait être confondu avec celui de l'hématine, très analogue, une ou deux gouttes de sang ont été prélevées dans le tube avec une pipette stérilisée et soumises à l'action du sulfure d'ammonium et de l'acide sulfurique; traitée par le sulfure d'ammonium, la méthémoglobine se transforme en hémoglobine réduite, l'hématine en hémochromogène; avec l'acide sulfurique, la méthémoglobine donne de l'hématine, l'hématine donne de l'hématoporphyrine. Grâce à ces réactions caractéristiques, il est possible d'être renseigné exactement sur l'état chimique du sang contenu dans le tube; la seule difficulté résulte du mélange des diverses substances : oxyhémoglobine et méthémoglobine, oxyhémoglobine et hémoglobine réduite, par exemple, dont les proportions ne peuvent être appréciées que grossièrement.

La plupart des microbes sont capables de cultiver dans le sang défibriné; mais tous ne s'y développent pas avec la même facilité. L'intensité du développement devant entrer en ligne de compte dans l'appréciation des altérations du sang, nous avons étudié sur des lamelles le sang des tubes de cultures huit jours après l'ensemencement et la mise à la chambre à 15°.

Nous avons eu les résultats suivants :

Le bacille du charbon	a poussé assez	abondamment
Le micrococcus tetragenes	—	—
Le bacille diphtérique	—	—
Le proteus vulgaris	—	—
Le saccharomyces albicans	—	—

Le bacillus subtilis	a poussé peu abondamment	
Le bacille du choléra	—	—
Le bacille pyocyanique	—	—
Le bacille vert de l'eau	—	—
Le colibacille	—	—
Le bacille d'Eberth	—	—
Le staphylocoque	—	—

Une levure ovale et une torula blanche n'ont pas cultivé.

Les microbes restent longtemps vivants dans le sang défibriné. On sait que ce milieu a été choisi par MM. Gilbert et Fournier pour conserver la virulence du pneumocoque. Nous avons vérifié directement la persistance de la vitalité des divers microbes. Pour cela, nous avons ensemencé sur gélose des microbes qui cultivaient depuis quinze jours dans le sang défibriné et nous les avons tous trouvés vivants. Par contre, les tubes témoins de sang défibriné étaient restés stériles.

Voici maintenant les tableaux résumant les modifications successives que nous avons observées dans les tubes de sang défibriné, au cours de nos diverses séries d'expériences. Dans ces tableaux nous représentons pour abréger :

L'oxyhémoglobine	par la lettre	O
L'hémoglobine réduite	—	H
La méthémoglobine	—	M
L'hématine	—	I

1re SÉRIE D'EXPÉRIENCES. — Les tubes de sang sont ensemencés simultanément le 18 mars 1899 et laissés dans la chambre à 15°.

	TÉMOINS	DIPHTÉRIE	CHARBON	TÉTRAGÈNE	SUBTILIS	MUGUET
20 mars	O	O + H	O + H	O + H	O	O + H
23 —	O + M	M + O + H	H + O	M + O	M + O	H + O
25 —	M + O	M	H + O	M + O	M + O	M + O
28 —	M + O + H	M	O + H	M + O + H	M + O + H	O + M
31 —	O + M	M	O	M + O + H	M + O + H	O + H
4 avril	O + M	M	O + H + M	M	M	O + H + M
8 —	O + M	M	O + H + M	M	M	O
10 —		M	O + M	M	M	O + H
17 —	O + M + H	M	M	M	M	O + M
27 —	M	M	M	M	M	
24 mai	M	M	M	M	M	
31 —	M	M	M			

	B. COLI	EBERTH	PSITTACOSE ET FRIEDLAND.	PROTEUS	PYOCYANIQ.	VERT DE L'EAU	STAPHYL.
20 mars	O + H	O	O + M + H	H + O	O + H	O + H	O + M
23 —	H + O	O + H + M	H + M	O + H	H + O	H + O	O + H + M
25 —	H + O	H + O	H	O + H	O + H	H + O	O + M
28 —	H + O	H	H + O	H + O	O + H + M	H + O	O + H + M
31 —	H	H	H + O	H	O + M	O + H + M	O + M
4 avril	H	H + O	O + H	H	M + O	O + M	O + M
8 —	H + O	H + O + M	O + H	H + O	M	M + O	M + O
10 —				H + O	M	M	M
17 —	O + H + M	O + H + M	O + H + M	O + H	M	M	M
27 —	M + O	O + M	O + M	O + H	M	M	M
24 mai	M + O	O + M	O + M	O + H + M	M	M	M
31 —	M + O	O + M	O + M	M	M	M	M

2e Série d'expériences. — 1° Tubes ensemencés le 29 décembre, laissés à la chambre jusqu'au 30 décembre, mis ensuite à l'étuve à 37°.

	TÉMOIN	DIPHTÉRIE	CHARBON	TÉTRAGÈNE	SUBTILIS	MUGUET	CHOLÉRAS
30 déc.	O	O + H	O	O	O	O	O + H
31 —	O	M	O + M	O + M	O + H	H + O	H + O
1er janv	O + M	M	O + H + M	M	H + O	H + O	H + O
2 —	M	M	H + M	M	H + O	H + M	H + I
3 —	M	M	H	M	H	H + M	H + I
4 —	M	M	H + O	M	H	M	H + I
6 —	M	M	H + O	M	H + M	M	I + H
10 —	M	M	H + O	M	H	H + O	desséché
13 —	M	M	M + I	I	H + I	H + O	
17 —	desséché	M	desséché	I	H + I	desséché	
30 —		M		I	I		
30 mars		desséché		desséché	desséché		

	B. COLI	B. EBERTH	B. FRIEDL.	PYOCYAN.	PROTEUS	STAPHYL.
30 décembre	O	O	H + O	H + O	H + O	O
31 —	H + M	O + M	H + M	H	H	O + H + M
1er janvier	H + O + M	H + M	H + M	M + H	H + I	H
2 —	H	H	H + M	H	I + H	H
3 —	H	H	H	H	H + I	H
4 —	H + I	H	H + O	H + I	H + I	H
6 —	H + I	H + O	H + I	I + H	H + I	H + O
10 —	I + H	desséché	H + I	I + H	H + I	H + O
13 —	I		desséché	desséché	I	O + H
17 —	desséché				desséché	desséché
30 —						
30 mars						

2° Tubes ensemencés le 29 décembre et conservés à la chambre à 15°.

	TÉMOIN	DIPHTÉRIE	CHARBON	TÉTRAGÈNE	SUBTILIS	MUGUET
31 décembre. . . .	O	O + M	O + H	H + M	O	O + H
2 janvier	O	O + H	O + H	O + H	O + H	O + H
6 —	O + H	H + M	H + O	H	H	O + H
10 —	O + M	M + H	H	H + M	H + M	H + O
13 —	M + H	M	H + O	M	H + M + O	H
30 —	O + H + M	M	O + H	O + M + H	O + H + M	O + H
30 mars		M	I	M	I	

	B. COLI	B. EBERTH	B. FRIEDL.	B. PYOCYAN.	PROTEUS	STAPHYL.
31 décembre. . . .	H + M	O + H	H	H	H + O	H
2 janvier	H	O + H	H + M	H + O	H	O + H + M
6 —	H + O	H + O	H + O	H + M	O + H	H + O
10 —	H + O + M	O + H + M	H	H + M	H + O	O + H + M
13 —	H + O + M	H + O + M	H	H + O + M	H	O + H + M
30 —	O + M + H	O + M + H	H + O	M + H	H	O + H + M
30 mars	M	desséché	M + H	M	I	desséché

	CHOLÉRA
31 décembre. . . .	H
2 janvier	H
6 —	H + O
10 —	M + H
13 —	M + O + H
30 —	M + H
30 mars	desséché

3° Série d'expériences. — Tubes ensemencés le 14 avril, laissés à la chambre à 15° jusqu'au 17, placés à l'étuve à 37° jusqu'au 20, à la chambre à 15° ensuite.

1° *Cultures aérobies.*

	TÉMOIN	DIPHTÉRIE	B. COLI	B. EBERTH	PROTEUS	STAPHYL.
17 avril. . . .	O	O	H	H	H	H + O
18 —	M	M + H	H	H	H	H
19 —	M	M	H + O	H	H	H
20 —	M	M	O	H + O	O	H
24 —	M	M	O + H	O + H	O + M + H	O
29 —	M	M	O + M	O + H	O + M	O + H
14 mai	M	M	O + M	O + M	O + M	O + M
1er juin	M	M	M	O + M	O + M + H	O + M
20 —	M	M	H	M	M	M + H

2° *Cultures anaérobies.*

	TÉMOIN	DIPHTÉRIE	B. COLI	B. EBERTH	PROTEUS	STAPHYL.
17 avril.	H + O	O + H	H	O + H	H	H
18 —	H	M	H	H + M	H	H
19 —	H	M	H	H + M	H	H
20 —	M	M	H	H + M	H	H
24 — . . .	M	M	H	H + M	H	H
29 —	M	M	H	H + M	H	H
14 mai. . . .	M	M	H	H	H	H
1er juin . . .	M	M	H	H	H	H
20 —	M	M	H	H	H	H

La lecture fort aride de ces divers tableaux permet de distinguer dans les microbes trois catégories principales :

1° Ceux qui donnent rapidement et constamment de la méthémoglobine;

2° Ceux qui sont très réducteurs et ne donnent que tardivement de la méthémoglobine;

3° Ceux qui, jouissant de propriétés intermédiaires, sont moins fortement réducteurs et plus méthémoglobinisants que les microbes du 2e groupe.

1° Le bacille diphtérique rentre dans la première catégorie. Qu'il soit cultivé à l'étuve à 37°, ou à la chambre à 15°, en présence ou en l'absence de l'air, il transforme très rapidement l'oxyhémoglobine du sang en méthémoglobine, après avoir donné seulement d'une façon passagère et en faible quantité de l'hémoglobine réduite. La méthémoglobine ainsi produite persiste indéfiniment.

Le sang défibriné aseptique, à l'étuve ou à la chambre, subit aussi la même modification, mais un peu plus lentement. Le plus souvent l'oxyhémoglobine se transforme directement en méthémoglobine sans qu'il y ait, comme avec le bacille diphtérique, genèse d'hémoglobine réduite.

2° Le deuxième groupe comprend les microbes fortement réducteurs comme le bactérium coli, le pneumobacille de Friedländer, le bacille de la psittacose, le bacille d'Eberth,

le bacille pyocyanique, le bacille vert de l'eau, le proteus vulgaris, le staphylocoque, le vibrion cholérique.

Ces germes réduisent rapidement et d'une façon complète l'oxyhémoglobine, quelquefois après avoir donné naissance passagèrement à une certaine quantité de méthémoglobine.

Après sa production, l'hémoglobine persiste indéfiniment si la culture est faite en l'absence d'oxygène. Dans le cas contraire, elle se réoxyde peu à peu, même sans qu'on agite le tube à l'air.

Puis l'hémoglobine se transforme peu à peu en méthémoglobine qui se substitue à l'hémoglobine réduite, puis à l'oxyhémoglobine et constitue ainsi le terme des transformations.

Lorsque les cultures sont maintenues à l'étuve à 37° au lieu d'être gardées à la chambre, il ne se produit plus de méthémoglobine; la réoxydation de l'hémoglobine est moins complète; c'est l'hématine qui apparaît et constitue le terme ultime des transformations.

De petites différences existent entre les microbes de ce groupe; ainsi le bacille d'Eberth semble produire un peu plus facilement de la méthémoglobine que le colibacille; le proteus donne plus rapidement de l'hématine, le staphylocoque est moins fortement réducteur que les précédents, etc.

Mais dans son ensemble la série des modifications est toujours la même : oxyhémoglobine, méthémoglobine, hémoglobine réduite, réoxydation légère, puis méthémoglobine ou hématine.

3° Dans le troisième groupe se classent la bactéridie charbonneuse, le micrococcus tetragenes, le bacillus subtilis, le saccharomyces albicans.

Les phénomènes sont très analogues à ce qu'on voit avec les microbes du deuxième groupe et se produisent dans le même ordre; toutefois la réduction de l'oxyhémoglobine est souvent moins complète et l'apparition de la méthémoglobine plus précoce.

De ces diverses expériences il résulte que les microbes

en se développant dans le sang amènent des transformations successives de l'hémoglobine.

La plupart de ces transformations sont dues à des actions réductrices. Bien que la constitution chimique de la molécule hémoglobine soit encore mal déterminée, on admet généralement que la méthémoglobine représente une substance très voisine de l'oxyhémoglobine, mais un peu moins oxygénée, et que l'hémoglobine réduite est le dernier terme de la réduction; l'hématine résulte d'un processus différent, (action des acides forts ou des alcalis à chaud sur l'oxyhémoglobine).

Or la succession, oxyhémoglobine, méthémoglobine, hémoglobine réduite, représente la série des transformations qui se produisent dans le sang sous l'influence des microbes, c'est-à-dire qu'on assiste à une réduction progressive, interrompue quelquefois par une oxydation passagère.

Cette oxydation secondaire se produit aux dépens de l'oxygène de l'air; elle fait défaut dans les cultures anaérobies, où l'hémoglobine réduite, une fois obtenue, persiste indéfiniment.

Outre ces phénomènes de réduction et d'oxydation il faut sans doute faire place aussi à des phénomènes différents, expliquant la production de l'hématine; mais ces derniers sont plus tardifs et plus lents.

Les propriétés réductrices des bactéries sont bien connues aujourd'hui. Nægeli avait déjà pensé que toute bactérie, en se développant, donnait des processus de réduction; de nombreux travaux bactériologiques ont prouvé la généralité et l'importance de ces processus. C'est ainsi, par exemple, que Gayon et Dupetit ont montré l'existence de bactéries réduisant les nitrates en nitrites; que Dehérain et Maquenne ont attribué au bacillus amylobacter qui donne de l'hydrogène naissant certains phénomènes de réduction dans la fermentation du beurre.

Ces propriétés réductrices tiennent aux conditions biologiques du développement des microbes pour qui l'oxygène est indispensable. Mais, tandis que les uns sont capables de l'emprunter indifféremment à l'air ou aux tissus

(microbes aérobies et anaérobies facultatifs), d'autres ne peuvent utiliser que l'oxygène des milieux de culture et leur développement est entravé par l'oxygène de l'air (microbes anaérobies).

Les processus de réduction dus aux microbes ont été étudiés au moyen des cultures en milieux colorés par Ehrlich, Fritz Cahen, Friedrich Muller, etc. Ces auteurs ont vu que les propriétés réductrices étaient en rapport avec diverses conditions (intensité de développement du microbe dans le milieu de culture, nature du microbe).

L'abondance de la culture microbienne favorise les phénomènes de réduction. C'est dans les premiers jours de la culture, alors que le développement est le plus rapide que les réductions atteignent leur maximum. Nous avons aussi observé que la réduction de l'hémoglobine était beaucoup plus rapide dans les cultures à l'étuve que dans les cultures à la chambre, et que cette réduction atteignait son maximum dans les premiers jours, tandis qu'à une époque plus tardive, alors que le développement se ralentit, la réduction de l'hémoglobine est aussi moins intense et des phénomènes de réoxydation se produisent.

Mais il n'y a pas un parallélisme vrai entre l'intensité du développement d'un microbe dans le milieu sanguin et l'intensité des réductions observées : les microbes les plus réducteurs, comme le coli-bacille, le bacille d'Eberth, ne sont pas ceux qui se développent le mieux dans le sang; le bacille diphtérique et la bactéridie charbonneuse qui poussent très bien dans le sang sont parmi les moins réducteurs.

La réduction de l'hémoglobine est donc moins en rapport avec l'abondance du développement microbien qu'avec les propriétés particulières inhérentes à chaque espèce microbienne.

Fritz Cahen, classant les microbes d'après leur pouvoir réducteur, avait établi l'échelle suivante : le plus réducteur est le spirille du choléra; viennent ensuite le proteus vulgaris, le staphylocoque, le bacillus ramosus liquefaciens, le bacillus subtilis, le bacillus mesentericus vulgatus, la sarcine orange; le bacille typhique, le bacille du rouget du

porc, le streptocoque, le micrococcus tetragenes, les levures blanches ne réduisent pas.

Nos conclusions sont différentes, mais il faut tenir compte de ce que nos expériences sont faites avec la matière colorante du sang et non avec le bleu de méthylène ou le tournesol; or, les expériences de Cahen[1], de Müller[2] ont montré que le pouvoir réducteur des microbes n'était pas le même pour toutes les matières colorantes, et qu'il fallait tenir compte, dans les comparaisons, de la nature de la substance employée.

D'après nos expériences, nous pouvons établir le tableau suivant :

1° Microbes fortement réducteurs de l'hémoglobine : colibacille, pneumobacille, bacille de la psittacose, bacille d'Eberth, bacille pyocyanique, vert de l'eau, proteus vulgaris, staphylocoque, vibrion cholérique;

2° Microbes moyennement réducteurs : bactéridie charbonneuse, micrococcus tetragenes, bacillus subtilis, saccharomyces albicans;

3° Microbes faiblement réducteurs : bacille diphtérique.

Nous n'avons pas trouvé un seul microbe qui ne manifeste quelques propriétés réductrices; d'ailleurs le sang stérile lui même se réduit quelque peu, comme s'il contenait dans ses éléments normaux quelques principes réducteurs.

Y a-t-il un rapport entre l'intensité avec laquelle une espèce microbienne réduit l'hémoglobine et son besoin d'oxygène? Suivant F. Cahen, on pourrait le penser *a priori*; les bactéries strictement aérobies ne devraient pas réduire les matières colorantes; les bactéries facultativement aérobies devraient les réduire; les anaérobies strictes les réduiraient au maximum, puisqu'elles ne sont capables d'emprunter l'oxygène nécessaire qu'au milieu de culture et non à l'air.

Cette hypothèse ne se vérifie qu'en partie : les anaérobies réduisent bien les matières colorantes; les anaérobies facultatives, comme le spirille du choléra, le proteus, etc., les

1. Fritz Cahen, *Zeit. f. Hygiene*, Bd II, p. 386.
2. Fr. Muller, *Centralbl. f. Bakteriol.*, 1899, Bd. XXVI, p. 51 et 801.

réduisent avec intensité, mais les bactéries strictement aérobies, comme le bacillus subtilis et le bacillus fluorescens liquefaciens les réduisent un peu, tandis que d'autres espèces, facultativement anaérobies, comme le bacille d'Eberth et le streptocoque, ne les réduisent pas. Il n'y a donc pas de rapport direct entre le pouvoir réducteur et l'anaérobiose.

Outre les différences inhérentes à chaque espèce microbienne, il est vraisemblable qu'un même microbe devrait se montrer plus fortement réducteur en culture anaérobie qu'en culture aérobie. Dans ces conditions, il épuise tout l'oxygène du milieu nutritif; la réduction de l'hémoglobine du sang est complète et définitive, mais elle ne semble pas se faire beaucoup plus rapidement. Cela ne prouve donc pas une activité plus grande du pouvoir réducteur, mais seulement une impossibilité de la réoxydation.

Ces transformations sont-elles dues à l'action des substances solubles sécrétées par les microbes, ou bien à des phénomènes d'oxydation et de réduction nécessaires à la vie du microbe et se produisant à l'intérieur du corps microbien? La première hypothèse se présente d'abord à l'esprit. C'est habituellement par l'intermédiaire de leurs toxines que les microbes agissent sur les milieux dans lesquels ils se développent. Friedrich Muller a constaté que les microbes cultivés sur agar coloré réduisaient la matière colorante, autour d'eux, à une certaine distance même des colonies qu'ils forment; il admet par suite que les microbes sécrètent des produits réducteurs qui agissent sur le milieu de culture.

L. Deutsch a étudié aussi le pouvoir réducteur des bactéries; il a vu que celles-ci, cultivées en bouillon teinté par le bleu de méthylène, le décolorent; en agitant la culture elle se recolore en se réoxydant aux dépens de l'oxygène de l'air; si en effet la culture est faite en tube clos, la décoloration est définitive. Étudié par ce procédé, le pouvoir réducteur des bactéries varie de la façon suivante : le maximum appartient au coli-bacille; puis viennent : le vibrion cholérique, les microbes de la fermentation putride, le proteus, le bacille typhique, le micrococcus ureæ.

Il pense que la réduction est due à l'action d'une substance qui est sécrétée par le microbe et passe dans le liquide de culture; elle est destructible par les antiseptiques, par le chauffage à 60° pendant une demi-heure, par la filtration.

Pour résoudre cette question j'ai suivi comparativement les transformations de l'hémoglobine dans des tubes de sang défibriné, les uns ensemencés avec les microbes (staphylocoque, tétragène, proteus vulgaris, coli-bacille, bacille de Friedländer, muguet, bacille diphtérique); les autres additionnés d'une petite quantité des toxines correspondantes obtenues simplement par filtration sur porcelaine des cultures en bouillon des microbes susdits.

J'ai pu me rendre compte ainsi que les toxines manifestaient à l'égard du sang des propriétés analogues à celles des cultures correspondantes mais que l'action des toxines était beaucoup moins intense que celle des microbes vivants.

Les toxines agissent dans le même sens et de la même façon que les microbes correspondants ; ainsi les toxines des microbes fortement réducteurs comme le coli et le Friedländer sont aussi plus réductrices que les autres et produisent plus rapidement et en plus grande quantité de l'hémoglobine réduite. Cette dernière persiste assez longtemps après que de la méthémoglobine s'est déjà formée; au contraire la toxine d'un microbe peu réducteur, comme le staphylocoque, ne produit que très peu d'hémoglobine réduite et celle-ci disparaît rapidement quand la méthémoglobine se produit.

Mais l'action des toxines est beaucoup moins intense que celle des microbes. Ainsi le bacille diphtérique est un puissant producteur de méthémoglobine; sa toxine pourtant, ajoutée au sang défibriné, n'exerce pas d'action sensible sur lui, et l'hémoglobine de ce sang se comporte à peu près comme si on ne lui avait rien ajouté.

Chaque microbe et sa toxine ont donc une action spécifique sur le sang: ce qui doit faire admettre que l'action du microbe sur le sang s'exerce en partie au moyen des produits solubles qu'il élabore; ces produits sont capables de réduire l'oxyhémoglobine ou de la transformer en méthémoglobine.

La principale différence entre l'action des microbes et

celle des toxines consiste dans l'intensité des phénomènes de réduction; d'une façon générale, les microbes sont beaucoup plus réducteurs, ils donnent plus rapidement de l'hémoglobine réduite et celle-ci persiste beaucoup plus longtemps.

Ainsi, si on compare l'action du colibacille et du bacille de Friedländer fortement réducteurs à celle de leurs toxines, on voit que ces microbes donnent : après un jour, un mélange d'hémoglobine réduite et d'oxyhémoglobine ; après deux jours, de l'hémoglobine réduite seule; tandis que les toxines n'ont produit, après un jour, qu'une très petite quantité d'hémoglobine réduite, et après deux jours seulement un mélange d'hémoglobine réduite et d'oxyhémoglobine.

Il en est de même avec les microbes peu réducteurs comme le staphylocoque et le muguet. Ces microbes donnent : après un jour, de l'oxyhémoglobine avec un peu d'hémoglobine réduite; après deux jours un mélange d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine réduite; après six jours, un mélange d'oxyhémoglobine, d'hémoglobine réduite et de méthémoglobine.

Leurs toxines donnent : après un jour et même deux jours, de l'oxyhémoglobine ; et après six jours, seulement un mélange d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine réduite.

Si maintenant on compare l'action des microbes et des toxines après un mois, on voit que tous les microbes ont transformé le sang en un mélange de méthémoglobine et d'hémoglobine réduite, tandis que les toxines ont donné une transformation complète en méthémoglobine seulement.

En résumé, il faut distinguer deux faits dans l'action des microbes sur le sang :

1° Des réductions légères et des transformations de l'hémoglobine en méthémoglobine qui sont dues à l'action des sécrétions microbiennes elles-mêmes, car elles se produisent aussi bien avec les toxines obtenues par filtration qu'avec les microbes vivants. La nature particulière des modifications obtenues varie avec l'espèce microbienne considérée qui exerce pour ainsi dire une action spécifique sur le sang;

2° Des réductions très intenses de l'oxyhémoglobine qui sont en rapport avec la vie intime du microbe. Celui-ci pour se développer a besoin d'une certaine quantité d'oxygène qu'il emprunte au milieu de culture. Il se fait une sorte de combustion intracellulaire, le microbe absorbant l'oxygène de l'oxyhémoglobine et faisant passer cette substance à l'état d'hémoglobine réduite. Cette action n'a rien de spécifique, elle est commune à tous les microbes comme à tous les êtres vivants.

Certaines expériences prouvent bien la nécessité de l'oxygène pour la vie microbienne. Même les microbes doués d'une fonction oxydante se comportent à certains moments comme des agents réducteurs ; les deux fonctions sont distinctes et se manifestent dans des conditions différentes.

Ainsi Nassukoff a vu que le mycoderma vini, aérobie oxydant l'alcool, lorsqu'on le cultive dans un milieu contenant du sulfate de magnésie et du sous-nitrate de bismuth, produit une réduction du sulfate en sulfure. Donc le microbe aérobie, convoyeur d'oxygène, porteur d'une oxydase, se comporte là comme un agent de réduction.

Ces recherches théoriques sont encore trop incomplètes pour qu'on puisse en tirer des déductions pratiques. Cependant il est permis de penser que les modifications du sang que nous avons observées sous l'influence des bactéries expliquent en partie l'état du sang dans les infections. Tous les auteurs ont insisté sur l'aspect sépia, noirâtre, poisseux du sang infectieux, mais sans décrire les modifications chimiques auxquelles est dû cet aspect ; cette couleur peut être due à une certaine quantité de méthémoglobine et d'hémoglobine réduite mélangée à l'oxyhémoglobine.

Des recherches spectroscopiques précises pourront seules nous renseigner sur ce sujet.

De Ruyter a tenté cette étude, il a signalé dans le sang des sujets atteints d'œdème malin une nouvelle raie spectrale à côté de celles qui sont caractéristiques de l'oxyhémoglobine. Ce spectre est à peu près superposable à celui de la méthémoglobine, bien qu'il présente avec lui quelques différences. On le retrouverait aussi dans les formes graves de septi-

cémie diphtérique, quand on vient à traiter le sang par le sulfure d'ammonium.

Ces recherches très délicates, à cause de la faible quantité de méthémoglobine ou d'hématine qui peut exister dans le sang de la circulation, durant la vie, à cause de la rapide élimination de cette substance dans les intoxications par des poisons méthémoglobinisants comme les nitrites, et à cause de la transformation subite de l'oxyhémoglobine et de la méthémoglobine en hémoglobine réduite au moment de la mort, mériteraient d'être reprises avec une technique plus perfectionnée.

Le sang chargé de méthémoglobine devenant impropre à la respiration, ces altérations seraient capables d'expliquer le mécanisme de la mort dans les scepticémies où les troubles viscéraux sont si minimes en apparence et où la mort semble survenir par une intoxication plutôt que par des troubles mécaniques.

Les actions microbiennes expliquent la transformation que subit le sang abandonné à la putréfaction : recueilli sans précautions d'asepsie et laissé à l'air, le sang noircit, et si on l'examine après quelques jours on voit que l'hémoglobine est entièrement réduite : ce simple procédé empirique est souvent employé pour obtenir de l'hémoglobine réduite ; nos expériences permettent de comprendre que les bactéries de la putréfaction, douées d'un pouvoir réducteur considérable, sont la cause de cette transformation ; nous avons même expérimentalement constaté ce pouvoir réducteur chez l'une d'elles, le proteus vulgaris.

IV

LA CONCEPTION DES PURPURAS

D'APRÈS LEUR FORMULE ANATOMO-SANGUINE

PAR

E. LENOBLE

Ancien interne des hôpitaux de Paris,
Médecin adjoint de l'hôpital civil de Brest.

(*Suite*[1])

---

§ II. — LES EXANTHÈMES PURPURIQUES AVEC RÉACTION MYÉLOCYTAIRE ATTÉNUÉE

Nous venons de voir qu'il existait une affection hémorrhagipare à type bien défini à laquelle il faut réserver le nom de Purpura. A côté de cette forme prennent place toutes les éruptions purpuriques qui n'existent plus qu'à titre de symptômes indifférents. Pourtant il est nécessaire d'admettre dans ce groupe des divisions spéciales suivant la catégorie considérée et d'après les modifications possibles du milieu sanguin. C'est ainsi qu'il faut classer à part les *Exanthèmes Purpuriques avec réaction myélocytaire atténuée*. Ce sont de *faux purpura hemorragica* en ce sens que jamais la perte de sang n'est suffisante pour entraîner la production d'un état anémique notable et persistant. Du reste, il y a plutôt dans ces cas *une tendance* aux hémorrhagies que des hémorrhagies profuses : les épistaxis sont médiocres,

1. Voir *Archives de médecine expérimentale*. mars 1903, p. 238.

les ecchymoses restreintes, les entérorrhagies exceptionnelles; chez les femmes, les règles ne sont pas surabondantes comme dans le purpura authentique; généralement la durée de l'affection est courte et cependant de pareils états peuvent se prolonger au delà d'une année. D'ailleurs si les accidents locaux paraissent déterminés par des causes suffisamment précises : fatigues exagérées, écarts de régime, marches prolongées, l'obscurité la plus profonde enveloppe la nature de ces affections. Leur formule sanguine n'a plus la constance et la fixité qui font la caractéristique des purpuras vrais. Elle est variable d'après chaque type particulier :

1° La *transsudation* est le plus souvent normale. A titre exceptionnel elle est atténuée ou absente;

2° La *réaction myélocytaire* en constitue le caractère fondamental parce qu'elle est *constante :* elle est représentée par une variété spéciale d'éléments figurés formant un terme de passage entre les myélocytes à noyau arrondi et les polynucléaires du sang normal;

3° Les *hématoblastes* sont normaux et nombreux. Les crises hématoblastiques sont constantes et suffisantes. La réaction normoblastique de Dominici n'existe pas;

4° Il peut se produire une *leucocytose légère* le plus souvent moins intense que dans le purpura myéloïde (13000).

L'augmentation des éléments porte parfois sur les *éosinophiles ordinaires* et sur les *lymphocytes* souvent plus nombreux qu'à l'état normal;

5° Il n'y a pas à proprement parler d'anémie marquée, à de rares exceptions près; la valeur globulaire se maintient constamment à un taux voisin de la normale. La présence de fibrilles dans le sang pur est exceptionnelle et elles dessinent alors un réticulum n° 3 incomplet.

Comme dans la variété précédente, nous devons admettre des divisions secondaires que nous allons envisager tour à tour :

a) *Une forme chronique.* — La durée se chiffre par années. Elle peut être indéfinie. Elle ne remonte pas forcément à l'enfance;

b) *Une forme aiguë* à évolution plus ou moins rapide. Elle est parfois précédée par des causes très nettes : alimentation grossière, misère physiologique, etc.;

c) *Une forme larvée* à manifestation hémorrhagipare. C'est le purpura sans purpura de Widal;

d) A ces variétés nous ajoutons deux observations d'exanthèmes purpuriques sans réaction myélocytaire, mais avec *absence de rétraction du caillot* que nous aurions tendance à regarder comme des *formes observées à la période de guérison*.

A) Forme chronique.

OBSERVATION I. — *Exanthème purpurique à répétition avec ecchymoses légères sans anémie. — Réaction myélocytaire atténuée. — Rétraction atténuée du caillot.*

Men..., Pierre, âgé de 49 ans, couvreur, habitant Saint-Renan, nous est adressé par le Dr Chuitton. Il n'a jamais eu qu'une fluxion de poitrine il y a 15 ans, a fait son service militaire comme dispensé, dans de bonnes conditions.

Une sœur bien portante, 54 ans, une autre morte à l'âge de 56 ans, avait toujours été bien portante. Il a perdu sa mère à l'âge de 6 ans, son père à l'âge de 5 ans, ce dernier d'accident. La mère serait restée 6 ans au lit. A des oncles et tantes bien portants. Il est marié : femme bien portante, 47 ans. 4 enfants vivants : 2 filles, 2 garçons bien portants. En a perdu 7 tout jeunes, en naissant, sauf un à 6 ans de variole. Pas de fausses couches chez la femme.

Il y a un an, à la suite d'un choc sur le mollet gauche il a eu une forte ecchymose, à laquelle après 5 à 6 semaines, et à la suite d'une marche, a succédé une petite plaie donnant issue a du sang noir : la guérison s'obtint en 2 mois. C'est à cette époque qu'il s'aperçut que le membre inférieur gauche était enflé et se recouvrait de petites taches rouges. Depuis lors, ces taches se reproduisent constamment et durent 24 ou 48 heures en passant par les diverses teintes des ecchymoses. Le sujet a remarqué que s'il s'asseyait quelque temps sur le rebord d'une chaise ou sur le chevalet nécessaire à son métier, il se produisait une tache rouge au niveau du point d'appui et cela sur les deux jambes. Les taches de purpura proprement dites se reproduisent sur les jambes surtout et sur les bras, mais jamais sur le corps. Le sujet ne saigne pas du nez, n'a pas eu d'hémoptisie, pas d'hématurie, etc. Il n'a pas de maux de tête, il a bon appétit et se sent fort.

État actuel. — 1er avril 1902. Homme de taille moyenne assez bien

constitué, présente à la jambe gauche (face interne du tibia au 1/3 supérieur environ) une cicatrice provenant du choc signalé plus haut. Il n'y a pas de varices aux jambes. Il existe une poussée de purpura aux faces externe et interne de la cuisse gauche, quelques ecchymoses et des taches violacées à la jambe gauche. La face externe de la cuisse droite présente une poussée purpurique. Léger œdème des jambes avec ecchymoses légères en voie de disparition. Quelques petites taches plus ou moins larges se rencontrent sur le ventre et sur les bras. Ces taches sont à divers degrés de développement et d'effacement, d'où leur couleur variable. Les articulations sont saines. La langue est bonne. Les gencives ne sont pas fongueuses, mais le sujet a remarqué que lorsqu'il se fait arracher une dent, il saigne très longtemps et qu'aussi lorsqu'il se coupe l'hémorrhagie est difficile à arrêter, la moindre piqûre donnerait lieu à un écoulement de sang exagéré.

Les muqueuses sont bien colorées. il n'y a pas de purpura buccal, la gorge est en bon état, l'appétit est excellent, les digestions bonnes. Cœur et poumons sains. Foie et rate non accessibles. Pas d'hémorrhoïdes. Le sujet porte deux bandes aux jambes qui les empêcheraient d'enfler et diminueraient la tendance aux ecchymoses. L'intelligence est nette, la parole facile. Réflexes patellaires normaux; pas de troubles de la sensibilité. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

Le sujet au début de son existence a eu des misères physiologiques: il ne mangeait pas tous les jours. Il n'a pu apprendre à lire ni à écrire. Il a commencé à travailler à 11 ans et gagna sa vie dès ce moment.

11 juin 1902. Le 6 juin dernier sans raison apparente apparurent à la face antérieure de la cuisse droite des taches rouges en nappe avec dans leur intervalle des taches purpuriques. Depuis le 2e examen (10 avril) des petites poussées de purpura ont apparu sur les cuisses et sur les jambes : leur durée était de 24 heures et rapidement elles prenaient une couleur chamois. La dernière poussée observée actuellement présente une couleur jaune pâle, la coloration rouge n'a persisté que pendant 24 heures environ. Le traitement institué a été méthylarsinate disodique 4 centigrammes alternant de dix en dix jours avec chlorure de calcium 2 grammes. Les poussées se seraient reproduites pendant cette médication.

11 août 1902. Depuis le 7 août apparition de taches et de plaques rouges sur les cuisses. Prend du corps thyroïde de mouton depuis deux mois à raison de deux demi-glandes par semaine. Actuellement éruption en voie de disparition, présente une coloration d'un jaune lilas.

EXAMEN DU SANG (10 avril 1902). — NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE DE SANG.

N = 6231000. R = 4432612. G = 0,71. B = 13330. H = 341000.

EXAMEN DE SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS.

1er Avril 1902. — Sur 300.	p. 100	*11 Juin 1902.* — Sur 300.	p. 100
Polynucl. neutrophiles. .	63,66	Polynucl. neutrophiles. .	57,32
— éosinophiles. .	2,33	— éosinophiles. .	2,00
Mastzellen.	0,33	Mastzellen.	1,00
Lymphocytes et mononucléaires clairs.	32,33	Lymphocytes et mononucléaires clairs	38,66
Myélocytes neutrophiles .	0,33	Myélocytes neutrophiles .	0,00
— éosinophiles .	1,00	— éosinophiles .	1,00

10 Avril 1902.	p. 100	*11 Août 1902.* — Sur 400.	p. 100
Polynucl. neutrophiles. .	65,33	Polynucl. neutrophiles. .	55,00
— éosinophiles. .	1,66	— éosinophiles. .	1,25
Mastzellen.	1,66	Mastzellen.	0,00
Lymphocytes et mononucléaires clairs.	40,00	Lymphocytes	8,75
		Mononucléaires clairs . .	34,00
Myélocytes neutrophiles .	0,66	Myélocytes neutrophiles .	0,75
— éosinophiles .	0,66	— éosinophiles .	0,25

Caractères généraux. — Les hématies bien colorées présentent sensiblement le même calibre. Il n'y a pas d'hématies nucléées. Les hématoblastes sont nombreux.

Leucocytes. — Les polynucléaires neutrophiles sont en grand nombre. Les mononucléaires sont en nombre sensiblement normal. On constate la présence d'un très petit nombre de myélocytes, surtout neutrophiles, plus rarement éosinophiles. Ces myélocytes se rattachent à la variété intermédiaire entre le myélocyte à noyau arrondi et le polynucléaire.

Examens de sang pur. — *10 avril 1902.* Hématies bien colorées en îlots épais et en piles compactes interceptant des lacs plasmatiques dans lesquels on trouve des globules blancs et des hématoblastes en nombre suffisant. Pas de réticulum.

11 juin 1902. Hématies bien colorées en petites piles et en petits îlots séparés par des lacs plasmatiques dans lesquels on trouve des hématoblastes en assez grand nombre et des leucocytes en nombre exagéré. Pas de pseudo-parasites. Pas de réticulum.

Examens du sérum. — *1er avril 1902.* Prise et écoulement en 10 minutes, assez difficile. Coagulation : 11 minutes. Séparation d'un sérum qui, après dix heures d'attente, présente une double raie d'oxyhémoglobine épaisse, de réaction neutre, sans réaction de Gmelin. Volume 1 cent. 1/2. Caillot petit, noir, s'effrite légèrement.

10 avril 1902. Prise et écoulement peu rapides à cause de l'épaisseur du doigt de la peau 7 minutes. Coagulation en 9 minutes. Caillot d'un rouge

sombre. Début de la séparation après 1 h. 1/2 par une logette remplie d'un sérum jaune clair. Le lendemain et les jours suivants, la quantité de sérum a augmenté faiblement : il se montre en couche légère sur les parties latérales et inférieures du caillot, incomplètement détaché des parois, Vol = 1/5 de centimètres cubes, très chargé de sang par l'aspiration, de réaction très faiblement alcaline. Quantité trop faible pour l'examen spectroscopique, pas de réaction de Gmelin. Caillot rouge devient déliquescent après quelques jours.

11 juin 1902. Prise en 7 minutes, coagulation en 9 minutes, caillot rouge sombre. Séparation d'un sérum de quantité relativement peu abondante, à peine 1 centimètre cube. Réactions normales. Caillot s'effrite facilement.

11 août 1902. — Écoulement 6 minutes. Coagulation immédiate à mesure que le sang s'écoule. Caillot rouge clair. Très rapidement la séparation s'annonce. Après 24 heures sérum légèrement opalescent occupant la moitié de l'éprouvette. Réactions normales. Le caillot s'effrite facilement.

Obs. II. — *Exanthème purpurique à répétition appartenant à la variété dite rhumatoïde. Réaction myélocytaire atténuée au moment des époques. Pas d'anémie. Crise hématoblastique.*

Quem..., Marie, âgée de 33 ans, demeurant à Brest, se présente à la consultation de l'hôpital le 24 août 1901.

A la suite d'une promenade à Saint-Renan (16 kilomètres), le sujet vit apparaître des taches rouges aux deux jambes avec gonflement de la cheville gauche. Les deux jambes et les cuisses furent envahies successivement, sans que les articulations du genou aient rien présenté de particulier. Actuellement on constate encore des taches rouges avec des ecchymoses aux deux jambes sans que les articulations soient prises. Les parties envahies ont été le siège d'un prurit qui a disparu. Le sujet éprouve une sensation de courbature généralisée. Elle raconte que depuis longtemps l'apparition des époques est précédée de poussées de petites taches rouges analogues à des piqûres de puces. Le sujet ne présente pas dans ses antécédents pathologiques d'autre maladie que des crises de mal comitial classiques.

Traitement : chlorure de calcium, 2 grammes. Salicylate de soude, 2 grammes.

3 septembre 1901. Le sujet étant resté debout une heure et demie dans une foule, vit réapparaître le purpura aux membres inférieurs avec prurit. Pas de douleurs dans les jointures, mais la cheville du pied droit est enflée.

5 octobre 1901. A la fin de septembre, troisième poussée de purpura au membre inférieur gauche à la suite d'une marche un peu excessive. Durée deux à trois jours. Pas d'enflure des jointures.

28 juin 1902. Apparition de petites taches rouges au niveau des articulations des chevilles qui sont enflées. On constate la présence de varices aux membres inférieurs.

Juillet 1902. Nouvelle poussée de purpura aux membres inférieurs, avec œdème à l'occasion d'une fatigue.

EXAMEN DU SANG. — NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE DE SANG
(le 26 août 1901 à l'époque des règles).

N = 4402000. R = 2770382. G = 0,63. B = 6200
H = 279000 la plupart gros.

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 200.

Polynucléaires neutrophiles	73,00	p. 100.
— éosinophiles	4,00	—
Lymphocytes	6,00	—
Mononucléaires clairs	16.50	—
Mastzellen	0,00	—
Myélocytes éosinophiles	0,50	—

Les caractères du sang sont sensiblement normaux. On ne constate pas la présence de globules rouges à noyaux. Parmi les leucocytes, quelques-uns (éosinophiles), mononucléés, appartiennent à la variété de myélocytes intermédiaires entre les myélocytes à noyau arrondi et les polynucléaires à noyau découpé : leur noyau unique est cintré.

Examen du sang pur. — Hématies bien colorées en îlots peu épais et en piles courtes séparées les unes des autres par des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve une petite quantité de globules blancs et une grande quantité d'hématoblastes sous forme de crise hématoblastiques. Pas de réticulum. De temps en temps on trouve quelques hématies de nouvelle formation, de volumes divers, représentant les globules intermédiaires d'Hayem.

Examen du sérum. — Prise facile en cinq minutes. Coagulation en huit minutes. Après une heure vingt-cinq, séparation déjà avancée d'un sérum clair. Ce sérum présente les réactions normales. Caillot élastique.

La première des deux observations que nous venons de faire connaître se rapporte à la variété décrite sous le nom de *purpura simplex à forme exanthématique.* Elle est curieuse par la prolongation anormale des symptômes cliniques, coïncidant avec un état général excellent qui permet au malade de vaquer à ses occupations ordinaires. Le sujet est vigoureux, intelligent ; il s'analyse soigneusement et

raconte qu'il n'a jamais été contraint d'interrompre son métier à cause des taches de la peau ou par suite d'accidents hémorrhagiques graves. S'il a été misérable au début de son existence, depuis l'âge de onze ans qu'il travaille, il a pu s'accorder un certain bien-être. Il n'a pas mal aux gencives, la seule gêne dont il se plaigne est l'enflure des jambes qui nécessite le port d'une double bande élastique. A cet ensemble clinique correspondent des altérations sanguines à peine ébauchées. Le nombre des hématies est supérieur à la normale, leur valeur globulaire très suffisante, il se fait une crise hématoblastique incontestable [1]. Mais sur les préparations colorées il existe un certain nombre d'éléments anormaux : des myélocytes neutrophiles ou éosinophiles à noyau unique mais incurvé, en proportion très limitée du reste. Enfin, à diverses reprises, le début de la séparation a été retardé (1 h. 1/2) et la quantité de sérum a été minime ou médiocre. A quelque moment que nous ayons pratiqué l'examen et malgré de minutieuses recherches, il nous a été impossible de découvrir un seul globule rouge à noyau incontestable. Voilà donc un ensemble de signes bien différents de ce que nous avons observé dans le purpura myéloïde. Et pourtant on doit reconnaître qu'il s'agit de tout autre chose que de banals symptômes locaux : toutes ces lésions sont placées sous la dépendance d'un état général très spécial, indéfiniment prolongé, mais dont la nature intime nous échappe. Rien n'autorise à penser qu'il s'agit d'un poison subtil absorbé par inhalation, par exemple, et se renouvelant sans cesse. Le sujet vit au grand air. On ne saurait attribuer un pareil état à une alimentation mauvaise ou à des conditions d'hygiène défectueuses : il vit en famille et seul il est frappé; il est dans une situation relativement aisée et les poussées éruptives apparaissent sans cause apparente. Devons-nous admettre une inflammation bâtarde à retentissement hématique ? mais il n'a pas de fièvre et jamais dans le sang on n'a constaté la présence d'un reticulum.

1. Depuis que ce travail est sous presse nous avons revu le malade. Les symptômes sont restés les mêmes, mais le caillot n'a donné lieu qu'à une séparation très incomplète.

Nous sommes obligé d'attendre avant de classer de pareils faits cliniques, et jusqu'à plus ample informé, nous devons les considérer comme des syndromes absolument à part et tout à fait indépendants des purpuras vrais dont ils n'ont pas la signification pathogénique et dont ils ne rappellent que de très loin les allures cliniques.

Le deuxième fait peut être rangé dans la variété improprement dénommée rhumatoïde. Ici la détermination pathogénique est plus nette : c'est à la suite de marches prolongées que le sujet voit apparaître un gonflement des chevilles avec poussées de pétéchies ; du reste elle n'accuse aucun trouble subjectif qu'un prurit passager. Le gonflement articulaire est d'ailleurs bien léger puisqu'il disparaît spontanément et rapidement. Les altérations du sang sont encore ici réduites à leur strict minimum : l'examen a été pratiqué au moment des époques, mais nous ne pensons pas que l'on doive attribuer à cette coïncidence la crise hématoblastique atténuée que l'on constate dans le sang. *C'est parce que les hématoblastes ont conservé leurs propriétés physiologiques que la vulnérabilité du sang est si légère.* Et s'il s'agit d'une toxémie comme le fait est indiscutable, celle-ci est bien spéciale puisqu'elle laisse le milieu sanguin à peu près indemne et ne va solliciter que faiblement les centres sanguiformateurs.

B) **Forme aiguë.**

Obs. III. — *Exanthème purpurique léger à forme de scorbut. Réaction myélocytaire très atténuée.*

Del..., Pierre, 22 ans, marin du commerce, entre à l'hôpital civil de Brest le 25 octobre 1901. Il y a quinze jours le sujet présenta à la jambe droite un furoncle qui a suppuré. Avec ce furoncle apparut une poussée de purpura mélangée à des pustules d'ecthyma. Il n'y eut pas d'œdème des jambes, les articulations n'étaient ni grosses ni douloureuses. Le sujet n'a pas craché de sang, mais il a saigné du nez il y a cinq à six jours. Rien au cœur, rien aux poumons, pas de ganglions. Le foie ni la rate ne sont accessibles. A l'heure actuelle, il n'existe plus de purpura, les gencives *ne sont pas fongueuses.*

La cause de cette poussée a été déterminée par le régime du bord. L'équipage mangeait des salaisons depuis sept mois presque tous les

jours : il faisait la pêche à la morue sur les bancs de Terre-Neuve, et n'est descendu qu'une fois ou deux à terre.

EXAMEN DU SANG SEC. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 300.

Polynucléaires neutrophiles	74,00	p. 100.
— éosinophiles	2,66	—
Mastzellen	0,66	—
Mononucléaires clairs.	7,66	—
Lymphocytes.	14,00	—
Myélocytes neutrophiles.	0,33	—
— éosinophiles	0,66	—

Hématies de volume sensiblement égal. Quelques globules nains. Pas d'hématies nucléées. A peine de poïkilocytose. Très peu d'hématoblastes. *Leucocytes :* le plus grand nombre appartient à la variété des polynucléaires neutrophiles, puis aux lymphocytes. On trouve une assez forte proportion d'éosinophiles ordinaires. On constate la présence d'éléments mononucléés éosinophiles (myélocytes intermédiaires).

Examen de sang pur. — Hématies en petites piles et en petits îlots séparés par des lacs plasmatiques et des mers. Quantité d'hématoblastes médiocre. Globules blancs un peu plus abondants que normalement. Pas de réticulum.

Examen du sérum. — Prise en huit minutes assez difficile, coagulation immédiate. Séparation commence au bout d'une heure, marche assez rapidement; après cinq heures la séparation est effectuée. Quantité du sérum normale, le fond de l'éprouvette présente une couche de globules rouges, les réactions du sérum sont normales. Le caillot s'altère après quarante-huit heures.

OBS. IV. — *Syphilis héréditaire Exanthème purpurique léger avec épistaxis médiocres. Réaction myélocytaire très atténuée. Retard dans la transsudation très atténuée.*

Quill..., Jeanne, âgée de 13 ans 1/2, habitant Brest, se présente le 20 décembre 1898 à la consultation avec de petites plaques ulcérées à la face interne et à la face externe des deux jambes qui s'améliorent rapidement (en un mois) sous l'influence du traitement spécifique : 4 grammes d'iodure par jour associées avec une petite quantité de biiodure d'hydrargyre. Le 9 janvier 1900 elle revient consulter pour une poussée de purpura miliaire siégeant aux deux avant-bras, avec piqueté hémorrhagique aux deux jambes. Elle accuse des douleurs dans les coudes, les poignets, les genoux. Elle a eu en outre deux ou trois épistaxis d'abondance médiocre. Le sujet n'a eu ses époques qu'à une seule reprise il y a neuf mois (mars 1899). Le 11 janvier, fin de l'attaque, la plupart des taches sont en voie d'effacement. La crise de purpura remonte à huit jours.

Examen du sang. — Le 11 janvier 1900.

EXAMEN DE SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 500.

Polynucléaires neutrophiles	48,20	p. 100.
— éosinophiles . . .	7,80	—
Lymphocytes.	24,00	—
Mononucléaires clairs	15,80	—
Myélocytes éosinophiles.	0,20	—

Les hématies sont bien colorées, de volume sensiblement égal, appartenant à la variété moyenne. Pas de globules rouges nucléés. Grand nombre d'hématoblastes entre les hématies. *Leucocytes :* on constate la présence d'une grande quantité de lymphocytes. On trouve de très rares *myélocytes éosinophiles* appartenant à la variété intermédiaire.

Examen du sang pur. — Hématies en piles épaisses et en amas volumineux interceptant des lacs. Elles sont très colorées. Grand nombre de leucocytes et quantité considérable d'hématoblastes isolés ou en amas, qui sont le point de départ de fibrilles fines formant un réticulum n° 3 incomplet.

Examen du sérum. — Sang noir, prise difficile : 10 minutes. Temps de la coagulation non déterminé. Caillot presque noir. Après une heure, pas de séparation. Après vingt-quatre heures la séparation est représentée par quelques gouttes d'un sérum clair sur les parties latérales et inférieures du caillot. Il n'a pas de tendance à augmenter après quarante-huit heures. Le caillot mesurant 1 cent. 1/2 de hauteur s'effrite facilement après trois jours. Le sérum comprend à peine quatre à cinq gouttes de liquide fortement chargé d'hémoglobine par l'aspiration. L'examen spectroscopique ne permet que difficilement de voir une grosse raie d'hémoglobine réduite. Réaction légèrement alcaline. Pas de réaction de Gmelin, mais le sérum se prend en une masse brune au contact de l'acide nitrique.

La première des observations qui précèdent est curieuse parce qu'elle a trait à un sujet qui placé dans des conditions où l'on voit naître d'ordinaire le scorbut, a été frappé d'exanthème purpurique. Le professeur Hayem a constaté qu'au cours des épidémies de scorbut, on voit croître le nombre des purpuras. C'est d'un pareil cas qu'il s'agit ici. Rien dans le tableau clinique précédent ne rappelle le scorbut : on n'y constate pas l'aspect si spécial des membres roides, durs, scléreux, comme *coulés en cire* (Hayem), avec des infiltrations sanguines profondes. Les gencives ne sont pas fongueuses, et si ce symptôme, lorsqu'il existe, n'a pas de

valeur absolue, son absence acquiert ici une importance indiscutable. Il a eu une épistaxis alors que le scorbut se caractérise essentiellement par l'absence de tout phénomène hémorrhagique. Enfin, il présente d'incontestables altérations du sang alors que dans le scorbut le milieu sanguin est tout à fait normal. Le professeur Hayem insiste déjà sur ces caractères : « Le sang du scorbut est donc remarquable par l'absence de caractères anatomiques ou physiologiques manifestes. Ces signes tout négatifs qu'ils soient n'en sont pas moins significatifs dans l'espèce. » On ne saurait donc faire rentrer le cas précédent dans la catégorie des scorbuts, il se relie à la variété dont l'observation I nous présente le type le plus caractéristique. Mais ici l'évolution s'est rapidement faite, la guérison s'est produite dans un temps relativement court; malgré tout, les caractères du sang à l'intensité près ont été ceux que nous avons signalés déjà : retard dans l'apparition du sérum, présence sur les préparations sèches d'éléments appartenant à la moelle osseuse.

Dans l'observation suivante nous nous trouvons en présence d'un exanthème purpurique survenu au cours d'une syphilis héréditaire sans que l'on puisse rendre cette affection ni son traitement responsables de la poussée pétéchiale. Le milieu sanguin est plus profondément atteint, le nombre des neutrophiles est fortement diminué tandis que l'on voit apparaître une proportion exagérée de lymphocytes et d'éosinophiles ordinaires parmi lesquels quelques-uns sont nettement mononucléés. Du reste les cellules rouges de Neumann sont absentes du milieu sanguin. Les hématoblastes en quantité considérable sont le point de départ de fines fibrilles rapprochées et incomplètes. Le sérum dont la transsudation est retardée n'existe qu'en médiocre quantité. Ici encore nous nous trouvons en présence du maximum des lésions sanguines qui caractérisent cette variété particulière avec le peu d'accentuation des symptômes que l'on constate en pareil cas : éruption purpurique médiocre; phénomènes hémorrhagiques à peine ébauchés; évolution rapide des accidents remontant à huit jours à peine, pas d'étiologie nette.

C) Forme larvée.

Obs. V. — *Épistaxis à répétition.* — *Réaction myéloïde très atténuée.*

Mev..., Jeanne, 19 ans, habitant Plougastel. Le sujet vient consulter pour des epistaxis à répétition revenant indifféremment à n'importe quel moment. Ces épistaxis ont parfois nécessité le tamponnement. Elle n'a jamais eu d'autres manifestations hémorrhagiques, ni de purpura sur le corps. A la suite des hémorrhagies elle reste anémiée pendant quelque temps, mais elle se remonte facilement. Les époques sont régulières mais peu abondantes. Elle n'a pas d'ecchymoses faciles. Le dernier saignement de nez remonte à 8 jours. Actuellement, rien au cœur ni aux poumons, mais il existe des signes d'anémie, souffle extracardiaque à la base du cœur, souffles dans les vaisseaux du cou, visage et muqueuses pâles. Pas de taches de purpura. Rien dans les urines.

Examen du sang (le 11 août 1902). — *Examen du sérum.* — Le sang s'écoule facilement : une toute petite éprouvette est facilement remplie. Le sang est rouge, la coagulation est rapide, coagulum rouge franc. Séparation commence au bout d'une heure, après 24 heures quantité de sérum égale au 1/3 du caillot. Sérum clair et limpide, environ 1/2 centimètre cube, pas de Gmelin. Caillot rouge foncé, peu élastique, s'effrite déjà après 24 heures.

EXAMEN DU SANG SEC. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 500.

Polynucléaires neutrophiles	64,60	p. 100.
— éosinophiles	6,00	—
Mastzellen	0,40	—
Lymphocytes	5,20	—
Mononucléaires clairs.	20,80	—
Myélocytes neutrophiles.	1,00	—
— éosinophiles	2,00	—

Les hématies sont de volume normal sans poïkilocytose. Pas de globules rouges à noyau. Les hématoblastes sont peu abondants. Les leucocytes sont assez nombreux : le nombre des éosinophiles est relativement élevé. On trouve un nombre assez grand de myélocytes éosinophiles et moindre de myélocytes neutrophiles appartenant à la variété dite intermédiaire.

En 1878, M. Widal publiait dans les Bulletins de la Société clinique de Paris (séance du 12 juillet 1878, p. 174) l'observation d'un jeune soldat mort à la suite d'un syndrome clinique caractérisé par des phénomènes hémorrhagiques multiples, sans accidents fébriles notables d'ailleurs, mais

au milieu d'un état général rappelant la fièvre typhoïde. A l'autopsie on constatait une injection des méninges très rouges, la présence d'infarctus limités dans les poumons, une augmentation de volume du foie et de la rate, des reins volumineux présentant dans leur épaisseur des infarctus noirâtres, l'absence complète d'ulcérations des plaques de Peyer fortement injectées, et un boursouflement de la muqueuse du gros intestin. M. Widal conclut à du purpura à cause de la chute rapide de la température. Il y aurait des *purpuras sans taches purpuriques* comme il y a des rougeoles sans éruption rubéolique. Cette conclusion fut adoptée par M. Bucquoy.

Il est regrettable que M. Widal n'ait pas signalé au moins le caractère macroscopique du sang de son malade. Nous croyons pouvoir dans une certaine mesure compléter cette lacune par le cas précédent qui nous paraît réaliser le syndrome décrit par Widal mais très atténué et par conséquent très bénin. Du reste, les lésions sanguines sont ici exceptionnellement légères. Pourtant, le caillot s'effrite facilement à une période où en général il conserve encore presque toute son élasticité. Sur les préparations sèches, la proportion des hématoblastes est peu élevée ; enfin, l'on constate dans le sang la présence des éléments auxquels nous attachons une importance primordiale comme caractéristiques de cette variété d'exanthèmes : les myélocytes neutrophiles et éosinophiles. Du reste les hématies sont normales et ici encore la réaction normoblastique fait absolument défaut.

D) Formes en voie de guérison.

Obs. VI. — *Exanthème purpurique à caractère scorbutique. Absence presque absolue de phénomènes hémorrhagiques. Pas de réaction myéloïde, mais réaction lymphocytaire. Absence de rétraction du caillot.*

Bertr..., Alfred, âgé de 28 ans, marin du commerce, entre le 26 octobre 1901 à l'hôpital civil de Brest pour une plaie du cou-de-pied remontant à 2 mois. Il est resté 8 jours sans marcher : à la suite apparut à la jambe gauche une éruption d'un bleu violacé ecchymotique avec des taches de purpura. Depuis cette époque, l'éruption a persisté avec les mêmes caractères. Puis à la jambe du côté opposé apparut une poussée

purpurique. Les jointures ne sont pas enflées, le sujet ne se sent pas faible. Depuis 8 jours il crache du sang provenant des gencives qui sont boursouflées surtout les gencives de la mâchoire inférieure. On constate encore actuellement une poussée purpurique sur les bras et sur le thorax. Ce marin, comme Del... dont l'observation se trouve publiée plus haut, fait partie d'un équipage qui mangeait des salaisons depuis 7 mois et pêchait la morue sur les bancs de Terre-Neuve : 4 hommes dont le capitaine ont présenté des accidents analogues. Le sujet a saigné du nez une fois à peine. Il présente sur la face dorsale des deux mains des verrues volumineuses. Le cœur et les poumons fonctionnent bien. Le foie et la rate ne sont pas accessibles. L'appétit est bon, les digestions sont régulières, il n'y a pas eu de sang dans les matières ni dans les urines. Sous l'influence de la marche, la région malléolaire gauche enfle et le sujet éprouve une douleur qu'il rapporte aux os de cette jambe. C'est un homme vigoureux, issu de parents très forts.

EXAMEN DE SANG SEC. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 300.

Polynucléaires neutrophiles	58,66	p. 100.
— éosinophiles	1,00	—
Mastzellen	0,33	—
Lymphocytes	33,33	—
Mononucléaires clairs	6,66	—

Hématies de volume égal. Nombre d'hématoblastes suffisant.

Pas d'hématies nucléées. Parmi les leucocytes, dominent, à côté des neutrophiles polynucléés, les lymphocytes : le plus grand nombre représente de petits lymphocytes à noyau fortement coloré.

EXAMEN DU SANG PUR. — Hématies en petits piles et en petits îlots assez bien colorés, séparés par des espaces peu larges dans lesquels on trouve des hématoblastes en amas assez volumineux mais peu abondants. Le nombre de globules blancs est supérieur à la normale : il n'y a pas de réticulum.

EXAMEN DU SÉRUM. — Prise difficile, le sang a tendance à se coaguler dès qu'il est hors des vaisseaux. Coagulation rapide en même temps que la prise. Coagulum rouge sombre. Pas de séparation après 2 heures. Après 5 heures une seule goutte se montre à la partie supérieure du caillot rouge sombre. Le 30 octobre, la goutte de sérum s'est résorbée. Caillot rose clair infiltré et ramolli.

OBS. VII. — *Exanthème purpurique à type de purpura hémorragica bénin chez un jeune homme de 16 ans 1/2. Distribution symétrique des lésions Rétraction atténuée du caillot.*

L..., âgé de 16 ans 1/2, commis dans un bureau où il est plus spécialement chargé des courses : le père est mort après avoir toussé

pendant 6 ans. La mère n'a jamais été malade. Ils étaient 8 frères et sœurs, il en reste trois. Le sujet n'a jamais été malade, il paraît bien constitué. Le 10 juin 1900, il a fait une longue course; en allant à une fête il a beaucoup fatigué et sué beaucoup; le lendemain il s'est trouvé indisposé; le surlendemain il a été pris de vomissements et de diarrhée, les bras et les jambes se sont couverts de purpura. Cette poussée plus intense à la face postéro-externe, a envahi les parties du thorax avoisinant l'épaule; sur les membres inférieurs elle remonte jusqu'à la crête iliaque. Ce purpura disparut dans l'espace de 2 à 3 jours et une nouvelle poussée se montra qui dura le même temps. Le 15 juillet 1900 apparition dans les mêmes régions d'une nouvelle poussée. Il est à remarquer que les lésions siègent symétriquement aux moignons des épaules, des cuisses, etc. Le malade a eu une selle sanglante et au début de l'affection une légère épistaxis. La diarrhée n'a pas persisté longtemps et les selles sont redevenues normales dès le 4ᵉ ou le 5ᵉ jour de la maladie; les vomissements n'ont pas été fréquents. Il n'y a pas eu de gingivite. (Renseignements cliniques fournis par le Dʳ Guyader, de Brest.)

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 300.

Polynucléaires neutrophiles	57,00	p. 100.
— éosinophiles	8,00	—
Mastzellen	0,33	—
Lymphocytes.	21,00	—
Mononucléaires clairs.	13,66	—

Hématies de moyen volumes, normale, sans poïkilocytose. Parfois l'on trouve cependant un globule en forme de raquette ou allongé ou avec des tentacules. Pas de globules rouges à noyau. Nombre des hématoblastes assez considérable sans altérations morphologiques appréciables. Les globules blancs sont nombreux. Les lymphocytes et les mononucléaires sont en grand nombre. Éosinophiles polynucléés en quantité bien plus considérable que normalement. Les polynucléaires neutrophiles sont diminués de nombre.

Examen du sérum. — Prise facile en 2 minutes : Coagulation en 9 minutes. Pas de séparation après 1 heure 1/2. Après 5 heures : séparation d'une assez forte proportion de sérum ambré. Après 24 heures : Caillot volumineux, adhère à l'éprouvette dans les 3/4 de sa hauteur (il n'a pas coulé de gouttes sur les parois). Le sérum occupe le 1/4 inférieur autour du caillot mal rétracté. Après 72 heures, le sérum, toujours clair, reste aussi peu abondant. Réactions normales. Le caillot est encore très résistant et ne s'effrite pas dans l'eau.

Les deux observations précédentes sortent évidemment du cadre des exanthèmes purpuriques à réaction myélocy-

taire puisque nous n'avons pu constater la présence de ces éléments sur les préparations sèches. Mais elles se rattachent à cette catégorie par les autres caractères du sang : exagération des lymphocytes et chez l'un d'eux des éosinophiles, absence presque totale de séparation du caillot, hématoblastes en nombre élevé et sans vulnérabilité apparente. En nous basant sur les données de cet examen, en faisant remarquer que nous n'avons vu ces deux sujets qu'à une période très éloignée du début des accidents, nous pensons nous trouver en présence de faits se rattachant nettement à la variété que nous étudions à l'heure actuelle, mais observés en dehors de la mise en circulation des produits de la moelle osseuse, ou mieux, à une période assez avancée de leur guérison pour que ces éléments ne soient plus sollicités à pénétrer dans le milieu sanguin. Pourtant l'adultération sanguine est encore profonde puisque le coagulum ne sépare pas encore, mais la destruction exagérée des polynucléaires a pris fin ou bien ces éléments trouvent à se reproduire en proportion suffisante. *La formule anatomo-sanguine de cette variété d'exanthème est donc constituée par des éléments morbides tout à fait indépendants, caractérisant des lésions dont les plus tenaces peuvent persister à l'exclusion d'autres plus facilement curables.* C'est ce que nous allons essayer de démontrer par l'étude des altérations des divers éléments figurés du sang dont nous allons faire l'analyse.

Aspect clinique. Altérations sanguines.

En définitive les exanthèmes purpuriques avec réaction myélocytaire atténuée constituent un syndrome clinique dont les caractères fondamentaux si marqués dans les formes chroniques se retrouvent atténués dans les autres variétés. Cette analogie suffit pour légitimer la classification de pareils états dans une même catégorie dont voici le tableau clinique : *éruptions purpuriques plus ou moins étendues, accidents hémorrhagiques insignifiants.* On ne saurait donner à une telle maladie le nom d'affection hémorrhagipare. Ce sont là comme nous le disions dans le préambule de ce paragraphe *de faux purpuras hémorrhagiques* qui n'entraînent jamais

les craintes que peuvent suggérer les pertes sanguines répétées des purpuras myéloïdes. Aussi le sang ne présente pas dans cette forme l'aspect désorganisé que nous avons signalé naguère : il s'agit bien plus de troubles fonctionnels que d'altérations du milieu sanguin.

La transsudation peut être normale; le plus ordinairement (3 fois) elle est atténuée ; elle peut être absente (1 fois). Cette exception suffirait pour faire rejeter l'absolutisme de la formule de Bensaude considérée comme élément de pronostic et de diagnostic. On ne saurait ici expliquer la non-rétraction du caillot par le mécanisme invoqué par le professeur Hayem. Les hématoblastes ne subissent pas de destruction en masse, ils sont en proportion normale ou même exagérée. Il faut donc attribuer à des modifications physiologiques du sang les troubles de l'évolution normale de la transsudation. Le caillot, alors même qu'il s'est séparé franchement, est souvent peu résistant, très rapidement il se laisse effriter, le coagulum pèche donc au moins par la solidité.

Les *numérations*, dans les cas où elles ont pu être faites, indiquent un chiffre toujours élevé d'hématies : ici il n'y a pas d'anémie, la valeur globulaire reste forte, la proportion des leucocytes est relativement peu abondante : nous n'avons qu'une fois compté 13 000 globules blancs. Les hématoblastes sont toujours nombreux, leurs crises sont constantes, leur production exagérée.

Par les examens dans *la cellule à rigole* on se rend nettement compte que les caractères du sang pur sont normaux, mieux encore, que l'on se trouve en présence d'un sang en voie de réparation, rappelant ce qui se passe dans le cours des maladies en pleine période de guérison. *Ils donnent l'impression d'une affection sanguine à poussées constantes, constamment jugulées par le puissant effort auquel peut suffire un milieu sanguin très résistant.* Les hématies sont nettement colorées, bien adhérentes en îlots et en piles épaisses ; il n'y a pas de pseudo-parasites ; les hématoblastes forment des amas parfois serrés ; les globules blancs sont assez nombreux, comme lorsque l'organisme se débarrasse de déchets

inutiles ; le reticulum n'existe qu'à titre exceptionnel : il est formé de fibrilles fines et incomplètes.

L'impression fournie par *les colorations* est de même ordre : les hématies bien colorées sont régulières de calibre et de forme. Ce n'est qu'à titre exceptionnel que l'on trouve quelques éléments plus ou moins déformés ou volumineux ; ici pas de poïkilocytose. On se trouve en présence de globules rouges vigoureux, mais parfois s'y mélange un nombre considérable de ces hématies naines que le professeur Hayem considère comme intermédiaires entre ses hématoblastes et les hématies adultes. Aussi la réaction normoblastique ne se produit-elle pas parce qu'elle n'a pas de raison d'être. Les hématoblastes sont répartis sur toute l'étendue de la préparation, mais comme à l'état normal ils s'accumulent en amas au point d'application de la goutte de sang. Si dans certains examens ils sont notés comme étant peu nombreux, c'est que la crise est en voie de terminaison. Remarquons toutefois qu'ils peuvent atteindre un volume exagéré.

Les leucocytes de la série myélogène sont toujours abondants et ne se distinguent pas de ceux que l'on observe d'ordinaire : les polynucléaires neutrophiles sont en proportion parfois élevée (70 à 74 p. 100) ; s'ils sont plus rares, ils s'accompagnent parfois encore d'une lymphocytose manifeste. Les éosinophiles peuvent être plus nombreux qu'à l'état normal, mais ce caractère n'a plus la régularité qu'on observe dans le purpura myéloïde. Enfin, on voit apparaître des éléments anormaux provenant de la moelle osseuse, mais ces derniers, eux aussi, ont une physionomie spéciale et une signification particulière : ce sont des myélocytes neutrophiles avec ou sans éosinophiles, ces derniers peuvent du reste, quoique rarement, exister seuls. Ces éléments n'appartiennent jamais au type des myélocytes purs. Ils représentent la variété intermédiaire entre les globules blancs inclus dans les mailles de la moelle osseuse et les leucocytes du sang à noyau contourné et multiple. Ils ont été décrits et figurés par Dominici dans ses travaux : *ils sont caractérisés par un noyau incurvé mais unique et représentent un terme de passage.* Ce noyau est parfois seulement allongé, il est

ordinairement cintré ou enroulé en forme de boudin. Les granulations périphériques sont toujours nettement colorées et appartiennent à la variété des neutrophiles d'Ehrlich, ou ce sont les gros grains acidophiles caractéristiques. Le volume de l'ensemble est médiocre et ne dépasse pas celui des gros globules blancs. Ce sont en somme des éléments déjà élevés dans la série myélogène, bien différenciés et tout prêts à se transformer en leucocytes ordinaires. On peut en tirer un élément important de pronostic au point de vue de la bénignité de la lésion. En dehors des exanthèmes purpuriques à réaction myélocytaire atténuée, nous ne les avons rencontrés que dans les formes éphémères du purpura myéloïde. Leur nombre est du reste médiocre et ne dépasse pas 1 à 2 p. 100. Les mastzellen sont en proportion normale.

Parmi les éléments de la série lymphogène, les grands mononucléaires clairs sont parfois abondants ou bien ils font place à des lymphocytes que l'on rencontre parfois presque exclusivement dans le champ des préparations avec leurs caractères ordinaires : gros noyau plus ou moins coloré parfois incurvé déjà, occupant presque exclusivement un élément dont le protoplasma n'est représenté que par une simple bordure souvent incolore. On y rencontre toujours des mononucléaires opaques d'Hayem. C'est encore à un rôle de réparation qu'il faut attribuer la crise lymphocytaire destinée à faire souche de macrophages dont la fonction serait d'épurer le milieu sanguin.

Si l'on cherche, en effet, à interpréter les modifications que présente le sang, on est amené à rapporter un pareil état à une toxémie partielle, à un poison n'intéressant que secondairement le milieu sanguin. Il est probable, en effet, qu'il s'agit ici d'une infection générale analogue à celle que M. Gley a obtenue expérimentalement par l'injection de quelques millimètres cubes de toxine diphtérique dans les veines d'un chien [1], analogue encore aux résultats obtenus par Behring avec la toxine tétanique. M. Gley attribue l'absence de retrait du caillot obtenu par lui au laboratoire à

1. *Soc. de Biologie*, 1895, p. 1 075.

une action toxique sur le fibrinogène, « ce qui modifierait les qualités du précipité. » Les hématoblastes paraissent en effet suffire ici à leur tâche : ils sont nombreux, ils font souche d'hématies normales ; s'ils sont parfois augmentés de volume, aucune raison n'autorise à les considérer comme étant la cause de l'absence de la transsudation. Au contraire, dans la plupart des cas où nous avons noté l'adhérence du coagulum, les lymphocytes sont nombreux, les polynucléaires sont rares. (Observations IV, VI, VII.) On doit donc attribuer une importance considérable à ces cellules dans le rôle de l'épuration sanguine. C'est parce qu'ils sont détruits en masse après avoir joué le role de macrophages que le milieu sanguin est vicié et la substance fibrinogène modifiée au point de ne plus permettre à la transsudation de se produire. Cette conception nous paraît conforme aux théories modernes qui accordent à ces éléments une importance primordiale dans la défense de l'organisme, et bien qu'en l'absence de démonstration directe elle ne soit qu'une hypothèse, elle est rationnelle parce qu'elle se raccorde aux idées bien connues maintenant depuis la publication des travaux de Metschnikoff[1]. Il est probable, en outre, qu'il apparaît dans le sang des cellules de la moelle osseuse parce que les polynucléaires ne sont pas à l'abri de l'influence destructive des toxines mises en circulation, et que la moelle osseuse obligée à une production exagérée livre à la circulation des éléments qui n'ont pas encore atteint un degré de maturation suffisante. Nous sommes bien loin de cette affection à toxine subtile à localisation exclusivement sanguine, qui caractérise le purpura myéloïde. Les altérations du sang sont ici réduites à leur strict minimum, parce qu'elles sont placées sous la dépendance d'un état général variable avec chaque cas particulier, et qu'elles ne sont plus symptomatiques d'altérations profondes des organes hématopoiétiques qui représentent dans le purpura vrai le substratum anatomique de la maladie. Au point de vue clinique, ces syndromes sont des infections profondes intéressant l'orga-

1. *L'Immunité dans les maladies infectieuses*, Paris, 1901.

nisme tout entier : on leur donne le nom de purpuras rhumatoïde, scorbutique, myélopathique suivant que tel ou tel système est plus particulièrement atteint par l'intoxication, mais les lésions sanguines sont rejetées en seconde ligne, elles n'ont plus qu'une physionomie effacée et ne font qu'ajouter un caractère nouveau et intéressant à un ensemble de signes cliniques évoluant à l'état aigu ou chronique d'après la nature et le degré du poison et aussi d'après la résistance générale de l'organisme frappé. Il est possible encore que l'état causal ait un retentissement plus ou moins marqué sur les appareils sanguiformateurs dont ils exagèrent le fonctionnement au point d'amener la présence d'éléments anormaux dans la circulation générale : il se produit probablement une *réaction myéloïde latente*, mais celle-ci n'est pas spécifique, elle est banale et existe ici comme on peut la voir apparaître dans nombre d'états morbides étrangers aux maladies du sang, comme nous l'avons observée à l'autopsie de sujets morts d'affections indifférentes, au cours des néphrites saturnines par exemple. Dans les cas prolongés que nous avons en observation, jamais nous n'avons pu surprendre un apport plus considérable d'éléments figurés anormaux dans le milieu sanguin. Nous ne pensons donc pas que de pareilles maladies puissent à un moment donné se transformer en purpuras authentiques. Elles ont bien plus d'affinité avec les éruptions purpuriques vulgaires. Ce sont là des lésions curieuses sans doute, mais jusqu'à un certain point banales, moins cependant que dans la catégorie suivante et méritant par conséquent une place à part.

§ III. — LES ÉRUPTIONS PURPURIQUES BANALES

Dans cette dernière variété nous nous trouvons en présence d'un symptôme survenant fréquemment au cours d'affections cachectisantes ou toxiques. L'altération du milieu sanguin est cependant parfois profonde, mais elle n'a rien de spécial et l'on n'en saurait dégager une formule précise. C'est ainsi que le caillot peut ne pas se séparer en

dehors de toute manifestation hémorrhagique. Les éosinophiles polynucléés sont souvent en proportion exagérée et les lymphocytes plus abondants qu'à l'ordinaire. Au point de vue clinique le symptôme ne présente qu'un intérêt médiocre et c'est souvent par hasard que le sujet s'aperçoit qu'il est couvert de petites taches rouges. Il n'y a donc plus lieu de chercher à dégager des formes particulières dans cette catégorie où il s'agit d'un épiphénomène banal. A ce groupe nous avons joint un purpura vulgaire à type de scorbut, développé au milieu de mauvaises conditions hygiéniques et dont le sang présente les caractères négatifs sur lesquels le professeur Hayem a insisté. Ce n'est pas que nous voulions de parti pris confondre le scorbut avec les éruptions purpuriques banales. La physionomie clinique de ce syndrome est trop précise pour prêter à la confusion. Mais sa signification nous paraît être la même et nous l'avons rattaché à dessein à ce travail pour montrer la différence que présente cette forme avec les exanthèmes purpuriques à réaction myélocytaire atténuée développés dans les mêmes conditions.

Le plus intéressant de tous ces faits concerne une jeune fille chez laquelle l'affection a revêtu le cachet des purpuras scorbutiques avec gencives saignantes et boursouflées. Cependant le sujet était placé dans d'assez bonnes conditions physiologiques. Mais syphilitique héréditaire, offrant en plus des stigmates de scrofule et de la tuberculose pulmonaire, elle a été à plusieurs reprises atteinte de poussées analogues à celle qu'elle présente encore. Pourtant, à part l'abondance des lymphocytes et des éosinophiles, les caractères du sang sont tout à fait normaux. C'est à notre avis le type le plus complet, mais aussi le plus rare de ces sortes d'affections dans lesquelles, malgré des tares parfois multiples et alors que la physionomie clinique rappelle vaguement celle du *purpura hemorragica*, le milieu sanguin ne présente aucune altération notable. Parmi les autres observations, le premier cas concerne un tuberculeux, le second un rhumatisant qui, après avoir fait une poussée de polyarthrites guéries par le salicylate de soude, présenta une

poussée de taches purpuriques, peut-être sous l'action combinée du médicament et de la crise rhumatismale. Chez ces deux sujets le caillot ne se sépara pas. Le professeur Hayem et nous-même avons signalé à plusieurs reprises l'absence de rétraction du coagulum au cours de la tuberculose chronique. Mais nous n'avions pas encore observé ce caractère dans le rhumatisme articulaire aigu. Il ne saurait s'agir dans ce dernier cas de purpura rhumatoïde, l'exanthème est une complication survenant au déclin d'une poussée articulaire, intéressante par les modifications qu'elle a déterminées dans les phénomènes de la transsudation. D'ailleurs le purpura rhumatoïde n'entraîne pas nécessairement le non-retrait du coagulum, et notre observation III concerne un sujet présentant assez bien le tableau de cette affection chez lequel la transsudation fut normale, le sérum présentant seulement cette caractéristique bien connue maintenant d'être légèrement lactescent. C'est un cas à peu près analogue que nous présente le sujet de l'observation IV avec cette différence cependant que si la séparation s'est assez mal faite, la petite quantité de sérum transsudé n'a été que légèrement alcaline.

Tous ces faits concernent des cas d'observation courante dans la médecine journalière. On doit joindre à cette catégorie les purpuras toxiques, infectieux, d'origine microbienne au cours desquels on a trouvé dans le sang des bactéries vulgaires, staphylocoques, streptocoques, etc. Nous le répétons une fois encore : ici l'exanthème ne présente plus de physionomie particulière; alors même qu'il sort de la banalité ordinaire, il ne rappelle en rien les allures du purpura vrai. Tout au plus pourrait-on le considérer comme un type très atténué du groupe que nous avons étudié en second lieu. Tant il est vrai que ces deux sortes d'affections présentent de véritables affinités et ne se distinguent que par des nuances dans leur physionomie clinique, comme aussi dans les modifications du milieu sanguin. En définitive on doit considérer les éruptions purpuriques banales à formule sanguine indifférente comme le degré le moins élevé du groupe dont les exanthèmes à réaction myélocytaire sont

l'expression la plus caractéristique. On peut englober tous ces cas dans le même ensemble et adopter pour les reconnaître la classification proposée par le professeur Hayem dans ses Leçons.

Les altérations du sang sont banales, elles sont de plus exclusivement locales. Les modifications chimiques de la fibrine ont pour conséquence d'entraîner parfois l'absence de transsudation du sérum. Les hématoblastes, quand nous avons pu les compter, nous ont paru en nombre suffisant et leur vulnérabilité médiocre. Entrent-ils pour compte dans les anomalies de la transsudation, le fait est possible, mais il n'est rien moins que démontré. Nous accepterions cependant volontiers l'opinion du professeur Hayem qui, en pareil cas, fait jouer un rôle important à leurs modifications fonctionnelles : nous nous sommes ailleurs rallié à cette manière de voir. En dehors de ce fait aujourd'hui bien connu, nous n'avons à signaler que la proportion parfois élevée des éosinophiles ordinaires et des lymphocytes toujours plus nombreux qu'à l'état normal. L'interprétation du premier de ces faits est encore entourée d'obscurité. On sait qu'on a voulu voir dans les éosinophiles polynucléés des éléments destinées à englober des parasites. Cette opinion déjà ancienne du reste ne s'appuie sur aucune base convaincante. Nous serions enclin à y voir un phénomène banal, apparaissant ici au même titre que dans nombre de lésions cutanées, comme les recherches de Leredde l'ont établi, sans du reste que nous puissions tirer de leur présence aucune conclusion pratique. Quant aux lymphocytes leur proportion anormale nous paraît devoir être interprétée de la même façon que dans les autres variétés que nous avons passées en revue.

Observation I. — *Poussée de purpura cachectique au cours d'une tuberculose pulmonaire à marche rapide. Absence presque absolue de transsudation. Sang normal.*

Le nommé Ric..., Jean-Marie, âgé de 22 ans, demeurant à Ploudaniel vient consulter le 10 juin 1902. Il présente au sommet du poumon gauche une respiration soufflante à timbre pleurétique avec des crépitations humides fines. Depuis 2 mois est apparue une poussée de taches

purpuriques sur les jambes, ces taches ont d'ailleurs une distribution assez discrète. Le sujet s'est plaint de douleurs articulaires sans avoir jamais eu d'œdème. Il y a un mois il était d'une faiblesse extrême au point de redouter une chute en marchant.

EXAMEN DU SANG (12 juin 1902). — NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE DE SANG.
N = 5529000. R = 3546090. G = 0,64. H = 186000. B = 12400.

EXAMEN DE SANG PUR DANS LA CELLULE A RIGOLE. — Hématies assez bien colorées en îlots et en piles interceptant des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve des hématoblastes en assez grand nombre et des leucocytes assez abondants. Pas de pseudo-parasites. Réticulum n° 3 incomplet.

EXAMEN DE SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 500.

Polynucléaires neutrophiles	70,40	p. 100.
— éosinophiles	0,00	—
Lymphocytes et polynucléaires. . .	28,60	—
Mastzellen	1,00	—

Les globules rouges sont bien colorés et de volume égal, les hématoblastes occupent toute l'étendue de la préparation. Pas de globules rouges à noyau. — *Leucocytes*. Les polynucléaires neutrophiles dominent. On ne trouve pas d'éosinophiles.

EXAMEN DU SÉRUM. — Prise facile, 6 minutes. Coagulation, 8 minutes. Coagulum rouge. Après 1 heure 1/2 pas de séparation. Après 2 heures d'attente, apparition d'une goutte de sérum pâle à la partie inférieure et latérale du caillot. Après 24 heures la quantité se réduit à 2 ou 3 gouttes d'un sérum pâle qui se creuse une logette à la partie inférieure et latérale du caillot : ce dernier est d'un rouge sombre.

OBS. II. — *Éruption purpurique au cours d'un rhumatisme. Absence de séparation du caillot.*

Jeune fille de 15 ans 1/2, dont le père, alcoolique, est mort à 44 ans de paralysie. La mère, 52 ans, est bien portante. Une sœur plus âgée est chlorotique. Elle-même a eu la fièvre typhoïde à l'âge de 4 ans. Elle présente en outre de la surdité surtout de l'oreille droite, peut-être due aux angines et aux amygdalites auxquelles cette malade est sujette. Les premières règles sont apparues en novembre 1898, elles se sont supprimées depuis le mois de décembre 1898. Au 1er janvier 1899, des douleurs assez vives envahirent les épaules, les genoux, les articulations métatarso-phalangiennes. Puis elles se localisèrent à un seul genou, aux épaules et aux coudes. Ces régions étaient douloureuses à la pression sans rougeur. Le Dr Thesée appelé le 18 janvier constata de vives douleurs sans tuméfaction, ni rougeur à un genou et à une épaule. Il ordonna 5 grammes de salicylate de soude qui ame-

nèrent la cessation des phénomènes douloureux en 3 jours. Le traitement fut supprimé, et 4 ou 5 jours après le *purpura* fit son apparition aux bras, aux membres inférieurs et aux régions fessières. En même temps les douleurs reparurent. Cette éruption était caractérisée par de petites taches rouges et de larges plaques. La coloration rouge fit place à une coloration couleur chamois assez rapidement. Mais les taches redevenaient rosées quand la malade restait debout. Il n'y a eu que peu ou pas de réaction fébrile. Les urines ne renfermaient ni sucre ni albumine. Au point de vue général, malade chloro-anémique (souffle dans les vaisseaux du cou avec thrill, coloration pâle des muqueuses). Pouls 84.

Examens du sang. — *Examen du sérum, le 8 février 1899.* — Sang pris à 4 heures, s'écoule facilement, rose pâle; une pleine éprouvette est prise en 5 minutes. Coagulation parfaite en 8 minutes depuis le début de la prise. Caillot rose sombre. Pas de séparation après 24 heures. Le caillot est abandonné à lui-même. Le 14 février il ne s'est pas modifié et forme une gelée uniformément rouge. Dans l'eau, il tend à se dissoudre et laisse diffuser son hémoglobine.

EXAMEN DU SANG SEC. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 500.

Polynucléaires neutrophiles	56,00	p. 100.
— éosinophiles	5,6	—
Lymphocytes	20,8	—
Mononucléaires clairs	17,60	—

Les hématies bien colorées présentent un volume égal, il n'y a pas de globules rouges à noyau, mais quelques globules rouges de petite taille. Il existe un très grand nombre d'hématoblastes sur toute la surface de la préparation, intermédiaires aux hématies. Ils ont pris une vague teinte violette. — *Leucocytes.* On constate un nombre relativement considérable d'éosinophiles et surtout un grand nombre de lymphocytes.

Obs. III. — *Hématurie d'origine rénale. Poussée de purpura rhumatoïde. Mort par apoplexie cérébrale.*

Paul Le H..., 39 ans, le 9 juin 1901, présente depuis environ 3 mois des hématuries assez prononcées pour que l'urine soit d'un rouge sombre. Il a eu, il y a 15 jours, une poussée de purpura rhumatoïde au niveau de la jambe droite devenue œdématiée depuis l'articulation tibio-tarsienne jusqu'au genou. Cette région a été douloureuse. Il n'y a pas de fièvre. T. A. = 36°,7. Est père de deux enfants bien portants encore en bas âge. Femme morte de tuberculose pulmonaire cavitaire. Le sujet présente les signes de l'arthritisme : calvitie spéciale, face bouffie le matin. Il existe des modifications nettes du rythme respiratoire au sommet des deux poumons et des râles sous-crépitants aux

deux bases : le sujet crache la nuit, a craché des filets de sang, il n'a pas présenté d'autres hémorrhagies. Le cœur bat 108 fois par minute, il n'est pas gros : à la pointe roulement présystolique précédé d'un souffle diastolique. A l'orifice aortique, le 2e bruit est soufflant avec léger murmure sibilant; pouls fort, bondissant. Il existe quelques ganglions dans les aisselles. Le sujet a des insomnies, éprouve une sensation d'étouffement, il n'a pas de troubles de la vue. Les jambes enflent tous les soirs après la marche. Parfois il existe des vomissements la nuit. L'urine examinée au microscope ne laisse pas voir de globules rouges, il ne s'y forme pas de dépôt par le repos, elle présente au spectroscope la double raie de l'oxyhémoglobine. Le 25 juin, le sujet est pris brusquement d'apoplexie cérébrale. Il est frappé d'hémiplégie droite avec aphasie. Il meurt 2 jours après au milieu de phénomènes fébriles intenses.

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 300.

Polynucléaires neutrophiles	68,33	p. 100.
— éosinophiles	3,66	—
Lymphocytes.	12,33	—
Mononucléaires clairs	15,66	—

Hématies de moyen volume, normales, sans poïkilocytose; nombre d'hématoblastes relativement restreint sans altérations. Pas de globules rouges à noyau. Les globules blancs assez nombreux appartiennent surtout à la variété des polynucléaires neutrophiles. Le nombre des éosinophiles est un peu supérieur à la normale. Il en est de même des lymphocytes.

EXAMEN DU SÉRUM. — Prise facile en 3 minutes, coagulation en 5 minutes. Caillot rouge. Début de la séparation après 35 minutes : sérum clair *légèrement lactescent*. Ses réactions sont normales. Le caillot est encore élastique après 40 heures.

OBS. IV. — *Érythème polymorphe avec poussée de taches purpuriques intermédiaires. Caillot rétractile.*

Femme de 47 ans, ayant eu un grand nombre de maladies, en particulier la fièvre typhoïde, l'influenza et deux attaques de rhumatisme, l'une pendant sa jeunesse, l'autre il y a 7 à 8 ans. A eu 14 enfants, dont 8 encore vivants, bien portants, et 6 qui seraient morts de méningite.

Le début des accidents actuels remonte à 8 jours (13 janvier) et se caractérise par des frissons, de la fièvre, une angine rouge et de l'anorexie. Puis les placards d'érythème firent leur apparition.

A l'heure actuelle (20 janvier 1899) c'est une femme brune, assez forte. Elle présente de larges placards d'érythème noueux, d'abord rouges, puis de coloration violacée. Ils sont surélevés, douloureux à la pression et spontanément les premiers jours. Leurs dimensions varient

de 1 centimètre à plusieurs centimètres dans tous les sens. Ces placards existent surtout aux membres inférieurs : on en rencontre de nombreux autour de l'articulation du genou, et un fort étendu sur la face antérieure de la cuisse droite. Ils sont moins nombreux aux membres supérieurs et sur le corps. La face est indemne. Dans leur intervalle la peau est saine, mais présente surtout aux membres supérieurs un piqueté hémorrhagique de purpura. On en rencontre également à la face antérieure du thorax. Au moment où nous la voyons, l'éruption est en voie de disparition, les douleurs provoquées sont moins vives.

Pendant les premiers jours, le sujet a eu jusqu'à 38°,7 de température. A l'heure actuelle l'élément fébrile semble avoir pris fin.

La langue est légèrement blanchâtre, sèche. Le fond de la gorge est d'un rouge uniforme sans piqueté hémorrhagique. La dentition est très mauvaise, les gencives légèrement boursouflées, l'haleine n'est pas fétide.

Rien dans les appareils. Urines très rouges, ne renferment rien de particulier.

Examen du sang (20 janvier 1899). — *Examen du sérum.* — Sang très noir, s'écoule difficilement et il est nécessaire de faire deux piqûres pour avoir une éprouvette pleine. Coagulation en 15 minutes, le temps de la prise. Caillot noir. L'éprouvette est transportée à l'hôpital, le trajet est de 20 minutes. Après 1/2 heure, début de la séparation qui commence par la partie moyenne : sérum clair. Le caillot se rétracte mal : quelques gouttes de sang ont coulé sur les faces de l'éprouvette. La quantité de sérum augmente peu à peu, il est très clair. Après 18 heures la quantité a peu augmenté : le liquide ambré et citrin occupe la partie moyenne du caillot qui est en forme de sablier. Après 48 heures, pas de séparation nouvelle. Le *sérum* décanté mesure 1 centimètre cube et se mélange de sang par l'aspiration. Réaction *neutre* ou très *légèrement alcaline*. Au spectroscope, raie de l'oxyhémoglobine. Pas de R. de Gmelin. Le *caillot* mesure 3 centimètres : il est noir et rétréci à sa partie moyenne qui commence à être déliquescente.

Quelques jours après cet examen (22 janvier) la malade fit une attaque de rhumatisme articulaire aigu généralisé qui fut traité par le salicylate de soude et persista jusqu'au 18 février. Elle est actuellement en pleine convalescence et les plaques d'érythème en décroissance. On lui a fait prendre du chlorure de calcium à la dose de 2 grammes par jour.

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 400.

Polynucléaires neutrophiles	73,25	p. 100.
— éosinophiles	4,75	—
Mastzellen	0,25	—
Lymphocytes	5,75	—
Mononucléaires clairs	14,25	—

Les hématies sont régulières et partout égales à elles-mêmes. Il n'y a pas de globules rouges à noyau. On trouve un assez grand nombre d'éosinophiles. Les neutrophiles et les mononucléaires clairs sont en nombre sensiblement normal avec très légère exagération dans la proportion des premiers. Les hématoblastes très nombreux occupent toute la surface de la préparation.

OBS. V. — *Purpura exanthématique avec phénomènes scorbutiques chez une jeune fille tuberculeuse syphilitique héréditaire probable.*

16 mai 1900. — Jeanne P..., âgée de 19 ans, orpheline, habitant Brest, recueillie à l'Adoration, présente depuis 3 mois de grandes ecchymoses violacées siégeant au niveau de l'articulation tibio-tarsienne gauche légèrement gonflée, sur la face antéro-interne de la jambe du même côté avec peau ansérine sur la face antéro-externe. Au milieu de l'ecchymose jambière, ulcération sanieuse polycyclique probablement spécifique. La jambe droite présente un piqueté purpurique qui ne dépasse pas les genoux. Sur le corps, et en particulier au niveau du ventre, deux cicatrices d'aspect spécifique, à centre blanchâtre, décoloré, à la périphérie, brune, polycyclique ayant évolué l'année dernière.

Jeune fille bouffie, très brune de peau et de cheveux, d'embonpoint normal. Il existe un groupe ganglionnaire au-dessous de l'oreille gauche. La peau à ce niveau est saine et glisse sur les plans sous-jacents, les ganglions sont indurés. Il existe une taie linéaire sur la cornée de l'œil gauche qui détermine du strabisme interne de ce côté. Pas d'altérations osseuses sauf au niveau de l'ulcération précédente où le tibia est augmenté de volume. La dentition est bonne mais les gencives boursouflées et saignantes recouvrent les dents. Il existe de la surdité, les oreilles sont bien conformées (pavillon). Le nez est également bien conformé, mais le sujet a présenté du nasonnement de tout temps. Signes de tuberculose pulmonaire. Bruit de souffle à la base du cœur. Appétit excellent.

Le sujet est depuis l'âge de 11 ans à l'Adoration (asile d'orphelines). Elle a deux sœurs, l'une âgée de 22 ans, l'autre de 18 ans, toutes deux bien portantes. Son père est mort lorsqu'elle n'avait qu'un an et demi. La mère est morte en 1898 à l'asile d'aliénés de Morlaix, de tuberculose pulmonaire. Elle-même aurait eu à plusieurs reprises des poussées ecchymotiques analogues. Elle n'a pas eu de misères physiologiques au moins depuis l'âge de 11 ans.

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 300.

Polynucléaires neutrophiles	52,00	p. 100.
— éosinophiles	4,66	—
Lymphocytes	21,66	—
Mononucléaires clairs	21,66	—

Hématies bien colorées régulières, sans poïkilocytose, sans hématies nucléées. Hématoblastes en nombre suffisant. *Leucocytes :* éosinophiles plus abondants que normalement, présence d'une quantité anormale de lymphocytes.

Examen du sérum. — Prise en 2 minutes, coagulation en 4 minutes. Coagulum rouge. Pas de séparation après 1/2 heure. Après 15 heures, sérum abondant, jaune verdâtre entourant un caillot rouge cylindrique excavé, à sa partie supérieure. Examen après 24 heures, sérum à réactions normales. Le caillot très élastique dans sa portion supérieure rose, se laisse dilacérer dans sa partie inférieure sombre.

Obs. VI. — *Éruption purpurique avec ecchymoses d'origine alimentaire. Scorbut léger.*

M..., François, âgé de 57 ans, concierge, entre le 31 mars 1900 à l'hôpital civil de Brest. Son père est mort à 59 ans presque subitement à la suite de diarrhée chronique. Mère morte à 69 ans. Un frère vivant aurait des accidents hépatiques, 3 autres frères et sœurs assez bien portants. Il a eu 8 enfants dont 4 encore vivants. Lui-même a eu en 1870 des fièvres intermittentes : il ne se souvient pas d'avoir été autrement malade. Quoique à son aise, il se nourrissait très mal par esprit de mortification et par économie mal comprise : ayant lu quelque part qu'une livre de fromage équivalait à 4 livres de poulet, il vivait de fromage, de lait, de pain, d'un peu de légumes, de fruits et d'une livre de viande par semaine. A la suite de ce régime, il présenta il y a 4 ans une grande faiblesse avec œdème des jambes. Il ne paraît pas qu'à ce moment il y ait eu du purpura.

Le début des accidents actuels remonte à 3 mois : il a commencé par ressentir de la faiblesse des jambes et des douleurs dans les os. Il y a 3 à 4 semaines, les jambes ont enflé et les taches purpuriques firent leur apparition. Du reste, il n'a jamais présenté d'accidents hémorrhagiques, pas d'hémoptysie, pas d'entérorrhagie, pas d'hématurie, pas d'hémartrose.

État actuel. — Homme assez faible, d'aspect cachectique, présentant une teinte jaunâtre de la peau. Les jambes sont œdématiées; l'œdème en est dur; la jambe gauche présente une coloration verdâtre, indice de sang en voie de résorption.

Les accidents purpuriques sont représentés : 1° par un piqueté rouge sur les cuisses et les jambes avec quelques éléments à type de *purpura ansérin.* Un piqueté analogue existe à la face dorsale du poignet droit et empiète sur la partie correspondante de l'avant-bras. Les taches sont en voie de disparition et leur coloration rouge sombre. 2° Deux larges ecchymoses au niveau des deux articulations tibio-tarsiennes. Celle de droite occupe la face externe seule et présente la largeur d'une petite paume de main. Celle de gauche occupe la face externe de l'articulation, les faces postérieure et antérieure, la face

interne, et remonte le long de celle-ci jusqu'à la moitié de la jambe. Leur coloration est lie de vin. A leur niveau, la peau est chaude. Des taches purpuriques plus rouges se mélangent aux ecchymoses précédentes. L'articulation tibio-tarsienne gauche est tuméfiée et douloureuse et la pression arrache des cris au malade. Les autres articulations sont libres. Les gencives sont fongueuses et d'un rouge sombre, les dents déchaussées ont leurs bases recouvertes d'une substance grisâtre, la langue est bonne. L'appétit est bon, les digestions régulières, les selles faciles. Les urines sont normales. Les régions ganglionnaires sont saines sauf au niveau des aines où les ganglions sont plus facilement accessibles. Le cœur fonctionne régulièrement, le pouls est lent, les artères sinueuses = 53 à la minute. Poumons sains. Le ventre est libre et souple, on ne sent ni le foie, ni la rate. Pas de troubles de la vue, conjonctives jaunâtres, cercle sénile assez prononcé. Pas de troubles de l'ouïe, de l'odorat ni du goût. L'intelligence est médiocre, la parole facile. L'état général est bon.

EXAMEN DU SANG (6 avril 1900). — NUMÉRATION PAR MILLIM. CUBE DE SANG.

N = 3100000. R = 2216306. G = 0,71. B = 8370.

EXAMEN DU SANG SEC COLORÉ SUR LAMES. — NUMÉRATION DES BLANCS SUR 300.

Polynucléaires neutrophiles	58,00	p. 100.
— éosinophiles	4,00	—
Mastzellen	0,33	—
Lymphocytes	18,33	—
Mononucléaires clairs	19,33	—

Caractères du sang. — Les hématies sont de volume sensiblement égal avec très peu de poïkilocytose. On constate la présence d'un très grand nombre de petites hématies. Pas de globules rouges à noyau. Nombre considérable d'hématoblastes sur toute la surface de la préparation. *Leucocytes :* on constate une abondance anormale, mais relative d'éosinophiles polynucléés. Les lymphocytes sont en nombre plus considérable que normalement.

Examen du sang pur. — Hématies en piles et en îlots assez épais interceptant des lacs peu larges. Elles ont pris normalement les matières colorantes. Pas de pseudo-parasites. Le nombre des leucocytes paraît dépasser la moyenne. Il existe un très grand nombre d'hématoblastes en amas plus ou moins épais. Après quelques minutes d'attente, on voit se former un réticulum n° 3 incomplet.

Examen du sérum. — Prise facile en 5 minutes, coagulation en 5 minutes. La séparation débute au bout d'une heure, sérum jaune clair ambré : après 6 heures, elle est effectuée, sérum abondant jaune clair avec un léger reflet verdâtre, autour d'un caillot rouge sombre. Au fond de l'éprouvette s'est formé un léger dépôt d'hématies. Le caillot est élastique, les réactions du sérum sont normales.

§ IV. — PARALLÈLE ENTRE LES DIVERSES VARIÉTÉS DE PURPURAS

Nous venons de passer en revue trois catégories d'affections différentes auxquelles jusqu'à ce jour on accordait indifféremment le nom de purpura. Nous avons vu combien elles étaient étrangères les unes aux autres et tout à fait indépendantes de par leur origine, leurs allures cliniques, les lésions sanguines qui les commandent. On ne saurait donc rapprocher et comparer de pareils états morbides, bien qu'ils aient été confondus à tort jusqu'à ce jour en raison de ressemblances grossières basées sur l'aspect des éruptions cutanées. L'un d'entre eux, le plus caractéristique, procède par suffusions sanguines multiples, parfois violentes; par hémorrhagies parfois profuses, toujours répétées; par une évolution cyclique rapide ou prolongée, se développant alors par crises successives dont le retour est placé sous l'influence de fatigues ou d'écarts de régime plus ou moins marqués. On retrouve toujours comme raison initiale d'un pareil état une intoxication à localisation exclusivement sanguine, un poison subtil qui, pour être mal défini dans son essence, n'en est pas moins toujours identique dans ses effets, frappant ici brutalement et profondément, affectant ailleurs une allure plus modérée, mais s'accompagnant toujours des mêmes lésions anatomiques mises en évidence par les altérations du milieu sanguin : *le retour à l'état fonctionnel de la moelle osseuse et des centres myéloïdes*. Voilà le tableau d'une affection qui mérite un autre nom que celui de syndrome. C'est une *entité morbide* que représente le *purpura myéloïde* avec sa toxémie originelle, son évolution plus ou moins aiguë, ses altérations sanguines caractérisées par une formule invariable dans son essence. Certes la cause en est encore obscure mais il en est pour le purpura authentique à l'heure actuelle comme jadis pour les maladies aiguës ou chroniques avant que les découvertes postérieures aient permis de reconnaître leur véritable agent : on n'a jamais dénié le nom d'entité morbide à la pneumonie, à la tuberculose ou à la fièvre typhoïde avant les recherches de Koch,

d'Eberth, de Talamon-Fränkel. Cette conviction s'impose à la lecture des observations qui précèdent et Werlhoff avait été bien près de la vérité lorsqu'il avait distrait du groupe des purpuras l'affection qui porte son nom. Mais celle-ci ne représente qu'une partie du groupe des purpuras myéloïdes : la plus importante, la plus fréquente sans doute, mais aussi la plus bénigne et la plus curable (Lasègue). Il faut élargir ce cadre et y faire rentrer les variétés plus graves de purpuras hémorrhagiques qui peuvent se terminer par la mort. C'est à cette variété qu'appartiennent certaines des observations du professeur Hayem. Ce sont des purpuras myéloïdes parce qu'on y constate la présence de globules rouges à noyau et de myélocytes. Malheureusement M. Hayem n'a pas cru devoir donner à ces éléments toute l'importance qu'ils méritent : il leur dénie tout caractère de spécificité et il ne pouvait considérer ces faits que comme des syndromes sans signification spéciale. Remarquons du reste que de pareils états sont très rares. Depuis quatre années que la question des purpuras nous préoccupe nous n'avons pu trouver que sept observations incontestables de purpura myéloïde et chez tous la terminaison a été favorable. En se basant sur leurs altérations anatomiques et sur leurs manifestations extérieures, Leredde avait cru pouvoir les rattacher au groupe des hématodermites [1]. Mais ce sont là des états trop spéciaux pour que cette expression un peu vague leur convienne. En outre, Leredde a englobé dans cette catégorie tous les purpuras en raison de leur éosinophilie fréquente, et nous croyons que le terme d'*hématodermites essentielles chroniques hémorrhagiques* auquel nous nous étions arrêté tout d'abord précise moins leur véritable nature que celui de purpura myéloïde.

Il s'agit bien encore dans les exanthèmes purpuriques à réaction myélocytaire atténuée d'une affection spéciale mais dont les caractères tout à fait effacés ne rappellent que de très loin l'aspect du purpura véritable. Ils en ont parfois les allures, même alors ils s'en distinguent par des nuances

(1) *Presse médicale*, 1898.

faciles à mettre en évidence; le plus souvent d'ailleurs la diversité de leur physionomie clinique les sépare franchement du purpura véritable. Contrairement à ce que l'on observe dans ce dernier où toutes les formes revêtent une régularité d'allures et une physionomie particulière qui leur impriment un caractère d'identité, nous assistons ici à la diversité la plus grande dans les manifestations objectives de la maladie qui rappelle tantôt le scrobut, tantôt le rhumatisme, parfois même le purpura hémorrhagique, tandis qu'ailleurs l'éruption purpurique fait défaut : tant dans cette variété où domine l'état général, l'affection est protéiforme dans ses manifestations. Nous avons insisté plus haut sur l'absence de constance et de régularité de la formule sanguine, nous avons montré que la vulnérabilité du sang y était médiocre et que ses altérations exprimant une réaction de défense de l'organisme étaient d'ordre secondaire. En définitive, ni la lésion ni l'aspect clinique ne permettent d'identifier ces deux affections : elles peuvent avoir des points de ressemblance, elles n'ont aucun point de contact.

Avec les éruptions purpuriques banales, le contraste s'accentue encore : nous nous trouvons en présence d'un épiphénomène vulgaire survenant à titre de complication au cours d'une affection générale cachectisante dont elles caractérisent l'intensité. Ici le milieu sanguin est atteint au même titre que les autres systèmes : il traduit sa réaction par des embolies se manifestant objectivement par les taches pourprées. Les anciennes théories de l'hyperinose et de l'inopexie pourraient être invoquées pour expliquer cette facilité aux précipitations que présentent les éléments figurés du sang. Il n'est plus ici question d'une défense effective de l'organisme, mais d'un symptôme d'une signification particulièrement grave. Nous pouvons donc résumer ce parallèle entre les diverses variétés de purpuras par les deux propositions suivantes :

Toute éruption pétéchiale avec ou sans manifestations hémorrhagiques est un purpura authentique lorsque à l'examen du sang on retrouve la formule sanguine caractéristique. Tout exanthème purpurique avec ou sans manifestations

hémorrhagiques au cours duquel le sang reste normal est une affection indépendante du purpura myéloïde considéré comme l'expression d'une altération des organes hématopoïétiques : la réaction myélocytaire atténuée ne suffit pas à elle seule pour être spécifique, elle ne le devient que si elle s'accompagne d'une réaction normoblastique même légère.

§ V. — COMPARAISON DU PURPURA MYÉLOÏDE AVEC LES AFFECTIONS HÉMORRHAGIPARES

Le purpura myéloïde traduisant l'altération des organes de l'hématopoïèse est une affection sanguine par excellence. C'est une affection hémorrhagipare que nous devons comparer avec les affections analogues. Le rapprochement s'impose avec les leucocythémies et les anémies pernicieuses.

Lorsque l'on examine une préparation de sang de purpurique au moment des poussées de réaction myéloïde, on est étonné de la ressemblance que présentent certains champs microscopiques avec ce que l'on observe dans la leucémie myélogène : mêmes altérations des globules rouges, mêmes agglomérations de leucocytes, même répartition plus ou moins discrète des hématies nucléées : à l'intensité près, le tableau est le même. Cette similitude avait déjà frappé les observateurs et M. Hayem la signale en passant dans ses leçons. C'est là un important et nouvel argument en faveur de la spécificité du purpura myéloïde car aucune autre variété ne rappelle cette distribution si spéciale. On a cru pendant longtemps que les myélocytes du sang des leucémiques étaient des cellules mortes ou dégénérées. Les recherches de M. Jolly [1] ont fait justice de cette erreur. Cet auteur a pu suivre leurs mouvements en dehors des vaisseaux, et grâce à une technique spéciale, il a pu surprendre sur le fait leurs phases de mitose dans le sang pris à la pulpe du doigt. Il en conclut que dans ces états le sang lui-même a subi *une transformation myéloïde*. Cette proposition nous semble dans une mesure restreinte con-

(1) *Arch. de médecine expérimentale*, 1902.

venir aux purpuras vrais. Il se produit dans cette affection une attraction chimiotaxique sur les éléments de la moelle osseuse au même titre qu'elle se manifeste dans la leucémie myélogène, et la théorie du professeur Ehrlich est, toutes proportions gardées, applicable à ces cas dissemblables.

Le professeur Hayem établit un véritable lien de parenté entre le purpura et l'anémie pernicieuse progressive qui sont toutes deux des affections par lésions des hématoblastes. Mais leur différence s'accuse par le mode suivant lequel se fait dans l'un et l'autre cas la diminution dans le nombre de ces éléments. Dans le premier les hématoblastes sont modifiés sans être détruits (précipitations grumeleuses); dans le second leur destruction serait complète « peut-être par dissolution, d'où anhématopoièse avec réduction au minimum des lésions hémorrhagiques. » (Leçons, p. 592.) Il ajoute « qu'il est plus logique d'admettre la diversité des causes de toxémie et de supposer que les unes atteignent les hématoblastes sans les détruire, que les autres ont au contraire sur ces éléments une action plus destructive et plus dissolvante ».

Cette diversité dans la nature des toxines s'affirme davantage si l'on fait la comparaison avec les anémies pernicieuses secondaires, et en particulier avec celles que l'on observe chez les enfants (maladie de Von Jacksh et Luzet, anémie syphilitique, etc.). Nous aurons l'occasion de revenir sur cet intéressant sujet dans un futur travail dont nous réunissons les matériaux. La cause originelle de ces divers états morbides est encore une toxine à localisation exclusivement sanguine, à point de départ gastro-intestinal, mais ses manifestations sont différentes. Dans le purpura myéloïde elle se caractérise par une anémie médiocre avec des phénomènes hémorrhagiques intenses. Dans les anémies pernicieuses secondaires, l'intensité de l'anémie est profonde, les symptômes hémorrhagiques réduits à leur minimum. On ne saurait admettre qu'une simple question de degré sépare des affections profondément dissemblables par leurs lésions sanguines, par leur aspect clinique, par leur terminaison. Dans le purpura myéloïde, le coagulum ne se sépare jamais,

la transsudation est ici abondante. Dans le purpura myéloïde la moelle osseuse est probablement seule en cause, sa réaction est toujours effective, les autres centres myéloïdes ne sont pas sollicités ou ne le sont que *secondairement* et *accessoirement* : rien ne démontre leur mise en jeu. Dans les anémies pernicieuses secondaires il n'en est plus de même et l'arbre de l'hématopoièse est secoué jusque dans ses racines les plus profondes : alors entrent en reviviscence les différents centres myéloïdes dont l'existence est démontrée par les travaux de Dominici. Mais leur action est inefficace, leur « finalité » n'est pas douteuse, mais elle est insuffisante et la terminaison de pareilles affections est toujours fatale. Il semble d'ailleurs qu'alors ces centres sont bientôt frappés d'inertie, car dans certains cas très nets la réaction myéloïde va en décroissant jusqu'à la mort.

Cliniquement on trouve une preuve de ce retour à l'état fonctionnel d'organes hématopoiétiques redevenus indifférents depuis l'âge fœtal. Dans les anémies l'hypertrophie de la rate et du foie sont *constantes*, comme aussi les douleurs dans les membres et plus particulièrement dans les épiphyses osseuses en voie de prolifération médullaire. Jamais nous n'avons retrouvé ces symptômes dans les purpuras myéloïdes et M. Hayem signale expressément chez le sujet qu'il a observé à Saverne que la rate, le foie, les ganglions « paraissaient absolument sains ». Schmalz admet dans son livre la possibilité d'une tuméfaction de la rate (Milztumor), mais les faits dont il parle ne sauraient rentrer dans le cadre des purpuras vrais. Il y a donc là un élément de pronostic de tout premier ordre : *l'absence d'hypertrophie de la rate et du foie est l'indice d'une réaction de la moelle osseuse suffisante et efficace dans l'immense majorité des cas.*

Conclusions. — On doit distraire du groupe des purpuras une maladie très spéciale caractéristique des altérations de la moelle osseuse et dont le substratum anatomique est la reviviscence de cet appareil. C'est le purpura myéloïde dont la forme décrite par Werlhoff représente la variété la plus fréquente et la plus bénigne, mais les *purpura hemorragica* mortels présentant les mêmes lésions sanguines doi-

vent rentrer dans cette catégorie. Elle est *spécifique* par sa cause toujours identique : une toxine à localisation exclusivement sanguine, par ses allures cliniques toujours semblables, par sa formule anatomo-sanguine invariable. Elle frappe de préférence les enfants et les adultes et jusqu'à présent paraît épargner le vieillard, peut-être parce qu'à cet âge les organes hématopoiétiques sont fonctionnellement détruits. Cette affection est le plus souvent bénigne. Elle doit prendre place à côté des leucocythémies et des anémies pernicieuses. C'est une entité morbide.

A côté d'elle se rencontre une variété dont les allures cliniques sont variables, dont la formule sanguine est sujette à des modifications multiples. Elle rappelle parfois la physionomie du purpura vrai, mais cette ressemblance est grossière. Elle n'a que des points de ressemblance avec la variété précédente qu'elle simule. C'est le *faux purpura hemorragica* dont la réaction myélocytaire atténuée représente la caractéristique la plus fréquente. Ce syndrome est placé sous la dépendance d'un état général variable et répond aux variétés dites myélopathiques, rhumatoïdes, scorbutiques, exanthématiques.

En dehors de ces deux formes, toutes les variétés décrites sous le nom impropre de purpuras ne sont que des éruptions vulgaires empruntant leur nom à leur ressemblance objective avec les manifestations les moins importantes du purpura myéloïde. Ce sont des symptômes de signification grave et de pronostic variable suivant la maladie en cause, leur moment d'apparition et même le sujet considéré. Ici il n'existe pas de formule sanguine, mais des altérations banales dues à des modifications chimiques locales du milieu sanguin.

V

VARIATIONS DANS LA COMPOSITION DES URINES DU CHIEN

Étude critique de la valeur physiologique et pharmacodynamique de ces variations.

PAR

Auguste LUMIÈRE, Louis LUMIÈRE et Jean CHEVROTIER

I

Il est admis que l'absorption de la plupart des substances médicamenteuses provoque des modifications dans la composition de l'excrétion urinaire et les traités de thérapeutique mentionnent, pour chacun des produits qu'ils étudient, les effets qui ont été constatés.

On considère comme des éléments importants d'appréciation, à ce point de vue, les variations de l'urée, des phosphates et des chlorures contenus dans l'urine.

En examinant les travaux de divers auteurs qui se sont attachés particulièrement à ces études, on est frappé des contradictions que l'on rencontre, d'une manière presque constante, toutes les fois qu'un produit déterminé a été soumis à l'expérimentation par plusieurs physiologistes. Les résultats signalés sont souvent en opposition et l'accord est un fait exceptionnel.

En ne considérant que les substances médicamenteuses les plus connues, nous pouvons relever, sommairement et à titre d'exemple, les divergences expérimentales suivantes :

Antipyrine. — D'après Robin, l'ingestion d'antipyrine

s'accompagne d'une diminution de l'urée, des phosphates et des chlorures.

Bayrac a observé le même fait.

Casimir n'a pas trouvé de modification de l'urine en administrant de 3 à 5 grammes d'antipyrine par jour.

Dubousquet, en expérimentant sur lui-même, n'a constaté aucune variation de l'urée avec 3 à 6 grammes de produit par jour.

Bondet n'a pas remarqué de changement sensible chez cinq malades soumis pendant 15 à 18 jours au traitement par l'antipyrine.

Crolas et Hugounenq rapportent trois cas; ils ont trouvé l'urée stationnaire dans le premier cas, diminuée dans le deuxième et augmentée dans le troisième.

Suivant Cazeneuve l'urée serait augmentée par l'administration de fortes doses de ce médicament.

Enfin Lépine conclut que presque toujours l'antipyrine à dose modérée diminue l'urée et l'azote total: à dose très forte, elle peut au contraire augmenter l'azote total.

Quinine. — Kerner, von Bœck et Lépine attribuent aux sels de quinine la propriété de diminuer l'urée, tandis que Bauer et Künstle, ainsi qu'Oppenheim, sont d'un avis opposé.

Acétanilide. — Avec des doses quotidiennes de 1 gramme à 2gr,5 Chittenden et Taylor n'ont observé aucune modification dans l'excrétion de l'urée.

Lépine a constaté, chez les animaux soumis à l'action de ce produit, une augmentation de l'urée et de l'azote total.

Sulfate de soude. — Seegen prétend avoir observé une diminution de 24 p. 100 dans la quantité d'urée excrétée à la suite de l'ingestion de SO^4Na^2, tandis que Voit a trouvé que le rapport entre les quantités d'azote absorbé et éliminé est toujours resté le même chez les chiens auxquels il avait donné cette substance.

L'action du sulfate de soude sur l'excrétion urinaire est douteuse pour Soulier.

Belladone — Atropine. — D'après Gubler, Thompson et Walts, la quantité d'urine serait diminuée par l'atropine et

la belladone. Elle serait au contraire augmentée d'après Gray.

Pour Rabuteau, les faibles doses agiraient en diminuant le volume de l'urine et les doses fortes manifesteraient leur action par un effet inverse.

Digitale. — Manquat, dans son Traité de thérapeutique, résume de la façon suivante l'opinion des physiologistes à propos de ce produit.

« Les auteurs n'ont pas toujours été d'accord, dit-il, sur ce qui se passe chez l'homme sain; quelques-uns ont prétendu que l'excrétion de l'urine serait activée et la quantité d'urée diminuée (Mégevand).

« Ces observations n'ont pas été confirmées. On est d'accord pour reconnaître que, dans les mêmes conditions, l'usage, même prolongé, des doses faibles ou élevées de digitale n'exerce aucune modification ni sur la quantité d'urine excrétée, ni sur la composition de ce liquide et même, d'après Kaufmann, la digitaline amorphe diminuerait la quantité d'urine chez les animaux sains. »

Émétique. — Suivant Pécholier l'émétique diminuerait la quantité d'urine. L'effet inverse aurait été obtenu dans les expériences de Trousseau et Pidoux ainsi que dans celles de Meierhofer et Nobiling.

Iodure de potassium. — La production de l'urée sous l'influence de l'ingestion d'iodure de potassium est réduite de 40 p. 100 d'après Rabuteau et de 4 à 9 p. 100 d'après Milanesi.

Ch. Bouchard constate au contraire une augmentation de l'urée.

Von Bœck estime que ce corps ne modifie en aucune façon l'excrétion de l'urée.

Caféine. — D'après Marvand, Rabuteau, Monnet, Schulzkwer et Doublet, la quantité d'urée excrétée est diminuée par l'administration de la caféine, alors que Roux, Brakenridge, Tubini et Ottolenghi trouvent au contraire que l'urée est augmentée par cet alcaloïde.

Voit, Girard, Fort, Francotte, G. Sée et Lapicque ont vu l'azote éliminé tantôt augmenté, tantôt diminué par l'administration de la caféine.

Alcool. — La plupart des auteurs estiment que l'ingestion de ce corps s'accompagne d'une diminution de la quantité d'urée. Tel est du moins l'avis de Fokker, Obernier, Rabuteau, Zülzer, Strübing, Böcker et Hammond.

J. Munck trouve qu'à dose élevée l'alcool détermine une désassimilation exagérée des albuminoïdes et que l'urée excrétée augmente.

Pour Perrin, Rosemann, Parkes et Wollowicz, l'alcool n'a aucune de ces actions et se comporte comme un corps inerte au point de vue qui nous occupe.

Bromure de potassium. — Ce médicament déterminerait une diminution de l'urée d'après Rabuteau et une augmentation d'après Bill.

Colchique. — L'administration de ce produit diminuerait l'urée d'après Garrod et Lecorché, l'augmenterait au contraire suivant Paton, C. Taylor et Bouchardat; elle serait sans effet de l'avis d'Osterlen et de Boeker.

Glycérine. — Catillon admet que ce médicament détermine toujours une diminution de la quantité d'urée excrétée alors que Tisné prétend que le plus souvent le phénomène inverse a lieu.

Arsenic. — Les travaux relatifs à l'action des composés arsenicaux sur l'excrétion urinaire sont très nombreux, mais les conclusions que l'on peut tirer de leur examen sont aussi contradictoires que pour les corps précédents.

Schmidt, Stürzwage, G. Sée, Lolliot, Rabuteau, Ritter et Delpeuch, trouvent que, sous l'influence de doses thérapeutiques, l'urée est généralement diminuée.

Sabelin, Gaëtgens, Kossel et Berg, ont toujours noté un accroissement de l'urée avec les doses fortes et aucune modification avec les faibles doses.

Bœck estime également que les doses thérapeutiques des arsenicaux sont sans influence sur l'élimination de l'urée.

Citrate de soude. — Burchard et Klemptner ont vu, sous la direction de Stadelmann, que les éléments principaux de l'urine ne subissent pas de modification par l'ingestion de citrate de sodium; tandis que Lapicque, expérimentant avec

des doses comparables, a constaté une diminution dans l'élimination de l'urée.

Bicarbonate de soude. — Seegen, Martin-Damourette et Hyades, ont observé une augmentation de l'urée dans d'énormes proportions en même temps que l'acide urique excrété diminue considérablement.

Rabuteau, Boghoss Constant et Ritter, ont remarqué inversement une diminution de l'urée qui persiste après l'administration du médicament. Ces résultats sont encore admis par Lecorché et Robin.

Münch note la constance de l'urée avec diminution de l'acide urique, tandis que Séverin trouve qu'avec des doses quotidiennes de bicarbonate de soude de 2 à 4 grammes, les quantités d'urée et d'acide urique éliminées ne subissent aucune modification.

Les quelques exemples que nous venons de citer ont été choisis parmi les substances médicamenteuses les plus diverses, mais aussi les plus connues et les plus employées; on y remarque des corps très toxiques à côté de substances anodines.

Nous pourrions multiplier ces observations contradictoires, mais il nous a semblé que ces quelques citations suffiraient à montrer combien est grande la confusion qui règne dans ce domaine de la thérapeutique et à motiver les expériences que nous avons entreprises pour rechercher quelques-unes des causes de ces contradictions.

II

D'autres faits encore nous ont conduits à nous occuper de cette question.

Depuis plusieurs années nous étudions, au point de vue pharmacodynamique, de nombreux corps de la chimie organique, dans le but de rechercher des relations entre les diverses fonctions ou groupements chimiques et les propriétés physiologiques de ces fonctions.

L'une des branches de cette étude se rapporte à l'influence que ces corps peuvent exercer sur l'excrétion urinaire et

notamment sur les variations que peuvent subir l'urée, les phosphates et les chlorures.

Pour chacun de nos produits nous avons expérimenté sur des chiens vivant depuis longtemps dans nos laboratoires, soumis à un régime constant bien surveillé et dans des conditions hygiéniques bien déterminées; les expériences ont toujours porté, pour un même produit, sur plusieurs chiens, généralement quatre; les analyses ont été faites en double et par deux chimistes différents, en prenant toutes les précautions possibles pour éviter les erreurs.

Après avoir réuni de la sorte plus de *dix mille analyses* se rapportant à une centaine de produits différents, nous avons remarqué que les variations constatées dans tous les cas pouvaient être considérées comme de même ordre que celles qui surviennent chez les animaux témoins ne recevant aucune substance.

Nous avons alors repris l'étude, au même point de vue, de quelques médicaments usuels et les mêmes résultats ont encore été constatés.

C'est alors que nous avons entrepris de rechercher méthodiquement les valeurs relatives des divers éléments du problème qui nous intéresse et de déterminer, dans les variations brutes relevées par les analyses, la part qui doit être attribuée aux procédés de dosage, aux chimistes et aux variations physiologiques que les animaux peuvent présenter indépendamment de toute médication, de façon à pouvoir préciser, aussi exactement que possible, l'action réelle de la substance administrée.

Nous avons donc établi le plan d'expériences ci-dessous qui servira de base aux chapitres qui vont suivre :

1° Détermination de la valeur de la méthode d'analyse pour le dosage de l'urée, des phosphates et des chlorures : erreurs absolues et erreurs relatives provenant de ces procédés eux-mêmes, indépendamment de toute autre condition variable.

2° Coefficient personnel de l'opérateur, erreurs absolues et relatives dues aux chimistes.

3° Étude des variations physiologiques de l'urée, des

phosphates et des chlorures chez les animaux normaux ne recevant aucun produit.

4° Expériences faites en administrant différents produits et en se mettant à l'abri des causes d'erreurs. Influence des doses.

5° Discussion des résultats.

6° Conclusions.

III

DES MÉTHODES DE DOSAGE

Le but principal de notre travail se rattachant à la critique des résultats publiés jusqu'ici, nous avons dû nécessairement adopter les méthodes de dosage généralement employées, c'est-à-dire celles qui ont servi à établir ces résultats.

Il est incontestable que l'on eût pu recourir à des procédés d'analyses plus parfaits, mais aussi plus compliqués, plus laborieux et peu compatibles avec le nombre considérable de déterminations qui doivent être faites.

D'ailleurs nous verrons plus loin que les erreurs, bien que notables, surtout dans le cas des dosages de l'urée, peuvent être considérées comme secondaires par rapport à d'autres éléments de variation plus importants.

1° *Dosage de l'urée.* — Nous avons employé le procédé classique basé sur l'emploi de l'hypobromite de sodium qui décompose, comme on sait, l'urée en donnant de l'acide carbonique, absorbé par l'excès de soude du réactif, et de l'azote dont on mesure le volume.

$$CO\,(AzH^2)^2 + 3\,Br\,ONa + 2\,Na\,OH = CO^3Na^2 + 3\,Na\,Br + 3\,H^2O + Az^2$$

La solution d'hypobromite de sodium est préparée en dissolvant 60 grammes de brome dans 200 centimètres cubes d'une solution normale de soude pure (40 gr. par litre) et en complétant à 1 000 centimètres cubes.

La liqueur est filtrée après vingt-quatre heures et renouvelée de temps en temps.

L'appareil que nous avons choisi pour ces dosages est l'uréomètre de Dannecy; rappelons que cet appareil se compose d'un tube gradué fermé à l'une de ses extrémités et muni vers l'autre extrémité d'un récipient mélangeur; un bouchon de caoutchouc, traversé par un tube à robinet, permet la fermeture complète du tube. La partie cylindrique porte une graduation avec trois traits de repère, H, E et U (fig. 1).

Le mode opératoire, on le sait, est très simple. On verse de l'hypobromite de sodium dans le tube jusqu'au trait H, de l'eau dans l'espace HE et enfin 2 centimètres cubes d'urine, de E jusqu'à U : on place le bouchon, le robinet étant ouvert, puis on ferme ce dernier et on agite pour bien mélanger les liquides.

Après quelques minutes, on ouvre le robinet, sous une cuve à eau, et lorsque le liquide en excès, chassé par les gaz comprimés, s'est écoulé, on ramène la pression du gaz à la pression atmosphérique en disposant l'appareil de façon que le niveau du liquide à l'intérieur du tube soit le même qu'à l'extérieur; puis on ferme de nouveau le robinet, on redresse l'appareil, l'orifice en haut, et on lit la division à laquelle s'arrête la colonne de liquide. Le chiffre obtenu représente, en dixièmes de centimètre cube, le volume d'azote; en le multipliant par 1,33 on obtient le poids d'urée en grammes par litre d'urine. Il convient d'opérer à une température aussi constante que possible.

Fig. 1.

Pour déterminer la valeur de cette méthode et l'importance des erreurs qui sont propres à son emploi, indépendamment de tout autre élément variable, nous avons préparé des solutions d'urée pure à titre connu, nous avons dosé l'urée et comparé les résultats qui sont inscrits dans le tableau suivant :

TITRES DES SOLUTIONS D'URÉE	TITRES TROUVÉS	ERREUR ABSOLUE	ERREUR P. 100	MOYENNE DES ERREURS ABSOLUES	MOYENNE DES ERREURS P. 100
4 gr. par litre.	3,65	0,35	8,75	0,36	4,93
6 — —	5,52	0,48	8,00	»	»
8 — —	7,85	0,15	1,87	»	»
10 — —	9,18	0,83	8,20	»	»
12 — —	11,74	0,26	2,16	»	»
16 — —	15,90	0,10	0,62	»	»
4 gr. par litre.	4,32	0,32	8,00	0,24	3,59
6 — —	6,41	0,41	6,83	»	»
8 — —	8,04	0,04	0,50	»	»
10 — —	10,30	0,30	3,00	»	»
12 — —	12,36	0,36	3,00	»	»
16 — —	16,90	0,04	0,25	»	»

On s'est assuré ensuite que la présence des autres corps contenus dans l'urine ne modifiait pas l'ordre des erreurs dues à la méthode; pour cela on a dosé l'urée dans une urine déterminée additionnée de poids connus de cette substance; les chiffres trouvés sont inscrits dans le tableau ci-dessous :

TITRES DES SOLUTIONS D'URÉE	TITRES TROUVÉS	ERREUR ABSOLUE	ERREUR P. 100	MOYENNE DES ERREURS ABSOLUES	MOYENNE DES ERREURS P. 100
4gr,80 par litre.	4,80	»	»	0,37	3,50
6gr,80 —	6,35	0,45	6,61	»	»
8gr,80 —	8,60	0,20	2,27	»	»
10gr,80 —	10,20	0,60	5,55	»	»
12gr,80 —	12,20	0,60	1,56	»	»
15gr,88 —	15,00	0,80	5,01	»	»

Ces mêmes expériences ont été répétées par d'autres expérimentateurs et ont conduit à des chiffres analogues. Nous avons choisi, parmi tous les résultats, les plus mauvaises analyses afin de montrer les limites extrêmes des erreurs que l'on peut commettre. On peut donc conclure que la méthode

de dosage de l'urée utilisée donne des résultats qui sont exacts à 8 p. 100 près environ comme erreur maximum. En général on peut compter sur une approximation de 5 p. 100.

Lorsque dans les analyses d'urine on constatera des variations de l'urée comprises dans ces limites, c'est-à-dire inférieures à 10 p. 100, on pourra les attribuer à la méthode et on ne devra pas les considérer comme réelles.

Cette imprécision provient principalement des conditions dans lesquelles on effectue la mesure des gaz, sans tenir compte de la pression ni de la température.

D'autres causes d'erreurs interviennent encore pour fausser les résultats : d'après Schleick et Falk, l'urine contient des substances comme l'acide urique, la créatinine qui peuvent dégager de l'azote sous l'influence de l'hypobromite. Mais, malgré cela, le dosage de l'urée par NaO Br donne toujours des chiffres trop faibles, comparés à ceux qui proviennent de l'emploi de l'oxyde de mercure. Avec des solutions d'urée pure, d'après ces auteurs, les résultats seraient plus exacts.

Par addition de glucose ou mieux d'éther acétylacétique (Jacobi), le déficit en urée est diminué.

Pour une urine contenant environ 1 p. 100 d'urée, la formule suivante donne le contenu en urée :

$$h = \frac{v\ (b-b_1)}{760\ (1 + 0{,}00\,366.t)} \times \frac{1}{354{,}3}$$

dans laquelle h est le poids d'azote cherché, v son volume mesuré à la pression barométrique b et à la température t, b_1 étant la tension de la vapeur d'eau.

Si l'urine contient plus de 1 p. 100 d'urée, il convient, après un essai préalable, de la ramener approximativement à ce chiffre.

D'après Duggaa, si l'on introduisait l'urine dans la soude et que l'on ajoute seulement ensuite le brome, les chiffres trouvés seraient plus exacts.

Nous n'avons pas voulu, dans nos recherches, adopter une de ces méthodes modifiées ou perfectionnées. Notre but

principal étant de déterminer la valeur des expériences rapportées par les divers auteurs, nous avons dû utiliser le procédé couramment employé.

Les dosages des phosphates et des chlorures sont, comme nous allons le voir, beaucoup plus précis.

2° *Dosage des phosphates.* — Nous avons utilisé la méthode de Neubaum, basée sur la précipitation des phosphates par l'acétate d'urane en présence du ferrocyanure de potassium qui sert à indiquer la fin de la réaction.

Nous rappellerons que la technique du dosage exige les solutions suivantes :

a) Une liqueur contenant 50 grammes d'acide acétique et 100 grammes d'acétate de sodium par litre.

b) Une solution renfermant 25 grammes d'acétate d'urane pour 1 500 centimètres cubes d'eau. On titre cette solution avec une liqueur de phosphate disodique dont on connaît exactement la teneur en P^2O^5.

c) Une solution de ferrocyanure de potassium.

Pour effectuer un dosage on prélève 20 centimètres cubes d'urine filtrée auxquels on ajoute 5 centimètres cubes de la solution acétique, puis on fait tomber lentement, dans le liquide bouillant, la liqueur d'urane, jusqu'à ce qu'une goutte mise en contact avec une goutte de solution de ferrocyanure, déposée sur une assiette ou sur une plaque de porcelaine, prenne une teinte brune.

Le nombre de centimètres cubes de la liqueur d'urane nécessaire pour cette réaction multipliée par son titre donne la quantité de P^2O^5 contenue dans 20 centimètres cubes d'urine. Ce résultat multiplié par 50 donne la teneur en acide phosphorique par litre.

Nous avons répété, pour le dosage des phosphates, les expériences instituées pour déterminer la précision des dosages d'urée; nous inscrivons ci-dessous les résultats de l'une de ces expériences.

NATURE DU LIQUIDE A ANALYSER	TENEUR RÉELLE EN P^2O^5 PAR LITRE	TITRE TROUVÉ	ERREUR ABSOLUE	ERREUR P. 100	MOYENNE DE L'ERREUR ABSOLUE	MOYENNE DE L'ERREUR P. 100
Urine normale.	0,45	0,45	»	»	»	»
Urine norm. + vol. égal d'eau. . .	0,22	0,22	»	»	»	»
Urine norm. + sol. phosph. de Na à 0,50 p. 1000.	0,55	0,53	0,02	3,63	0,01	1,67
Urine norm. + sol. phosph. de Na à 1 p. 1000. . .	0,65	0,62	0,02	3,07	»	»

L'erreur maximum dans tous les dosages effectués n'a pas atteint 4 p. 100; en moyenne les erreurs dans les conditions où nous avons opéré ont été inférieures à 2 p. 100.

3° *Dosage des chlorures.* — Nous avons utilisé la méthode volumétrique consistant à ajouter une petite quantité de chromate de potassium à la solution de chlorure à titrer et à faire couler ensuite dans ce mélange une dissolulion titrée de nitrate d'argent. Cette dernière sature d'abord les chlorures et ne réagit sur le chromate pour donner un précipité rouge de chromate d'argent que lorsque les chlorures sont complètement précipités. L'apparition du précipité rouge indique donc la fin de la réaction.

La liqueur argentique s'obtient en dissolvant 50 grammes de nitrate d'argent pur dans 1 000 centimètres cubes d'eau distillée; 1 centimètre cube de cette solution correspond à 0,0172 de chlorure de sodium.

Pour doser les chlorures d'une urine, on verse 10 centimètres cubes de cette urine dans un verre à précipiter et on y ajoute 100 centimètres cubes d'eau puis quelques gouttes d'une solution de chromate de potassium et enfin 5 grammes de carbonate de chaux pur.

On fait tomber dans ce mélange la solution de nitrate contenue dans une burette graduée jusqu'à coloration rose.

Le nombre de centimètres cubes employés pour atteindre

ce but multiplié par 0, 172 puis par 100, donne, par litre, la teneur de l'urine en NaCl.

De même que dans les expériences précédentes nous avons soumis au titrage des liquides contenant des quantités connues de chlorures de sodium et nous enregistrons dans le tableau ci-dessous des chiffres trouvés.

NATURE DU LIQUIDE ANALYSÉ	TITRE RÉEL EN NaCl	TITRE TROUVÉ	ERREUR ABSOLUE	ERREUR P. 100	MOYENNE DE L'ERREUR ABSOLUE	MOYENNE DE L'ERREUR P. 100
Urine prise pour type.	9,63	9,63	»	»	»	»
Sol. aq. de NaCl. à 4 p. 100. . .	4 »	4,12	+ 0,12	+ 3	»	»
50cc urine + 50cc s. NaCl à 4 p. 100	6,80	6,70	+ 0,10	— 1,4	»	»
S. NaCl à 6 p. 100.	6 »	6,22	+ 0,22	+ 3,6	»	»
50cc urine + 50cc s. NaCl à 6 p. 100.	7,80	7,74	+ 0,06	— 0,7	+ 0,04	+ 2,19
S. NaCl à 8 p. 100.	8 »	8,30	+ 0.30	+ 3,7	»	»
50cc urine + 50cc NaCl à 8 p. 100.	8,80	8,82	+ 0,02	+ 0,22	»	»
S. NaCl à 10 p. 100.	10 »	10,03	+ 0,03	+ 0,30	»	»
50cc urine + 50cc NaCl à 10 p. 100.	9,80	9,63	+ 0,17	— 1,70	»	»

L'erreur maximum a donc été inférieure à 4 p. 100 avec une moyenne dépassant légèrement 2 p. 100.

IV

COEFFICIENT PERSONNEL DE L'OPÉRATEUR

Chaque analyse d'urine est toujours simultanément faite dans nos laboratoires par deux chimistes opérant dans des locaux différents, à l'insu l'un de l'autre ; nous possédons ainsi une quantité considérable de documents en double qui peuvent nous permettre de juger d'une façon précise des erreurs qui doivent être attribuées à l'expérimentateur lui-même.

Nous avons pu nous convaincre que ces erreurs sont peu importantes et nous n'aurons qu'à reproduire quelques courbes, prises au hasard, pour montrer que l'élément de variations dû à l'opérateur peut être pratiquement négligé lorsque ce dernier procède consciencieusement.

DATES	URÉE par litre	URÉE par litre	P^2O^5 par litre	P^2O^5 par litre	NaCl par litre	NaCl par litre
6 octobre . . .	4,25	4,12	0,81	0,87	14,62	15,13
7 — . . .	4,25	3,85	0,55	0,58	14,79	15,48
8 — . .	4,12	3,92	0,43	0,45	15,48	15,13
9 — . . .	4,25	3,85	0,54	0,60	16,66	16,34
10 — . . .	4,65	4,25	0,82	0,88	15,65	13,30
11 — . .	3,99	3,59	0,91	0,93	12,38	11,86
12 — . . .	3,85	3,59	0,51	0,53	13,76	13,76
13 — . . .	3,85	3,45	0,34	0,32	14,10	14,10
14 — . . .	4,25	3,85	0,51	0,51	14,44	14,79
15 — . .	4,25	4,52	0,49	0,50	14,96	15,30
16 — . . .	3,59	3,19	0,42	0,40	7,22	6,36
17 — . . .	13,03	12,63	1,50	1,51	4,81	4,30
19 — . .	13,30	13,30	1,47	1,52	5,84	6,02
20 — . . .	23,27	22,61	1,95	1,88	13,41	13,76
21 — . . .	5,58	5,32	0,31	0,40	12,38	12,04
22 — . .	3,59	3,32	0,25	0,32	13,58	13,41
23 — . .	4,92	4,38	0,15	0,15	12,72	13,07
24 — . . .	3,32	2,66	0,18	0,14	12,72	13,07
25 — . . .	3,72	3,45	0,25	0,21	14,44	14,62
26 — . .	4,52	4,65	0,25	0,26	12,90	12,90
27 — . . .	5,18	4,92	0,51	0,44	14,10	14,27
28 — . . .	5,18	4,52	0,36	0,37	13,76	13,41
29 — . . .	3,85	3,32	0,50	0,53	14,44	15,13
30 — . . .	3,32	3,05	0,40	0,42	14,10	14,27
31 — . . .	4,38	3,99	0,42	0,44	14,62	15,13
1er novembre. .	5,32	5,18	0,33	0,21	13,41	13,76
2 — . .	4,25	4,52	0,20	0,20	15,30	14,44
3 — . .	4,65	5,05	0,41	0,36	11,86	11,69
4 — . .	4,65	4,52	0,30	0,28	14,27	14,10
5 — . .	3,85	3,19	0,25	0,21	13,58	13,53
6 — . .	4,12	3,72	0,30	0,23	13,41	13,41
7 — . .	3,32	2,92	0,45	0,49	12,38	12,72
8 — . .	4,38	4,12	0,39	0,41	14,62	14,22
9 — .	5,50	4,85	0,25	0,29	13,41	13,93
10 — . .	3,85	3,32	0,40	0,37	12,38	12,38
A reporter. .	186,35	176,69	18,11	18,21	462,50	461,13

DATES	URÉE par litre	URÉE par litre	P^2O^5 par litre	P^2O^5 par litre	NaCl par litre	NaCl par litre
Report. . . .	186,35	175,69	18,11	18,21	462,50	461,13
11 novembre . .	5,71	5,45	0,47	0,49	15,82	16,34
12 — . .	3,72	3,85	0,23	0,22	15,13	14,44
13 — . .	3,72	3,58	0,30	0,32	12,72	12,90
14 — . .	3,99	3,85	0,45	0,49	13,07	12,72
15 — . .	4,52	4,52	0,30	0,28	12,72	13,07
16 — . .	4,38	4,25	0,32	0,33	14,44	14,79
17 — . .	5,50	5,85	0,29	0,26	13,58	13,76
18 — . .	4,12	4,65	0,21	0,19	13,77	13,93
19 — . .	3,59	3,05	0,20	0,17	14,62	14,96
20 — . .	4,65	5,18	0,39	0,40	13,58	14,27
21 — .	3,72	3,72	0,29	0,26	12,38	12,90
22 — .	3,85	4,12	0,73	0,78	13,58	13,58
23 — . .	5,58	5,98	0,30	0,30	12,04	12,38
24 — . .	5,71	6,51	0,30	0,26	12,38	12,62
25 — . .	3,99	3,85	0,28	0,26	12,72	13,07
26 — . .	5,32	5,52	0,27	0,29	14,10	13,76
27 — . .	4,81	4,85	0,40	0,37	13,58	13,76
28 — . .	3,32	3,59	0,35	0,34	12,90	12,55
29 — . .	3,99	3,85	0,25	0,22	12,55	12,38
Totaux	270,54	261,91	24,44	24,44	718,18	719,31
Moyennes. . . .	5,01	4,85	0,45	0,45	13,29	13,32
4 août.	3,72	3,72	0,21	0,22	9,40	9,80
5 —	3,32	3,05	0,21	0,24	9,28	9,80
6 —	3,45	3,66	0,40	0,30	10,32	11,
7 —	5,18	4,92	0,25	0,25	11,52	10,66
8 —	4,65	3,32	0,20	0,27	10,83	10,49
9 —	3,99	3,72	0,16	0,17	8,77	8,94
10 —	4,38	4,65	0,17	0,20	10,14	10,49
11 —	4,52	4,38	0,24	0,24	9,28	9,11
12 —	4,38	4,65	0,17	0,13	9,11	8,94
13 —	4,52	4,12	0,32	0,38	10,14	10,14
14 —	3,99	4,25	0,33	0,38	9,80	10,14
15 —	4,13	3,59	0,25	0,27	12,04	11,52
16 —	5,18	5,18	0,26	0,19	11,18	11,18
17 —	5,18	5,05	0,28	0,35	9,63	9,80
18 —	6,65	7,04	0,24	0,22	9,97	9,97
19 —	5,71	5,85	0,25	0,23	12,04	11,53
20 —	5,85	5,45	0,34	0,37	9,80	10,
21 —	5,18	4,52	0,27	0,25	10,49	11,18
22 —	3,99	3,32	0,17	0,21	7,22	6,70
A reporter. .	87,97	84,44	4,72	4,87	190,96	191,39

DATES	URÉE par litre	URÉE par litre	P^2O^5 par litre	P^2O^5 par litre	NaCl par litre	NaCl par litre
Report . . .	87,97	84,14	4,72	4,87	190,96	191,39
23 août	4,12	3,19	0,24	0,33	7,91	7,05
24 —	4,38	3,99	0,16	0,19	8,35	7,74
25 —	4,92	4,65	0,22	0,29	9,46	9,11
26 —	4,38	4,52	0,20	0,24	8,42	8,22
27 —	4,25	4,38	0,25	0,24	9,11	8,94
28 —	4,25	4,25	0,34	0,35	7,91	8,25
29 —	5,32	5,05	0,26	0,27	9,96	10,
30 —	3,59	3,19	0,22	0,28	9,46	9,97
31 —	4,25	4,25	0,17	0,19	6,88	7,39
1er septembre . .	5,32	5,05	0,24	0,21	9,63	9,46
2 — . .	4,65	5,	0,32	0,30	12,90	13,41
3 — . .	4,12	4,65	0,21	0,35	9,28	9,28
4 — . .	5,58	5,82	0,28	0,22	12,72	12,38
5 — . .	3,72	3,45	0,21	0,28	12,21	12,42
6 — . .	4,35	4,12	0,24	0,21	9,11	9,46
7 — . .	5,85	5,58	0,50	0,56	14,27	14,79
8 — . .	5,18	5,45	0,43	0,44	9,97	9,11
9 — . .	4,25	4,98	0,32	0,34	10,14	9,80
10 — . .	5,18	5,43	0,28	0,33	10,32	10,66
11 — . .	4,65	4,38	0,44	0,49	10,14	10,66
12 — . .	4,78	,18	0,49	0,50	12,04	12,38
13 — . .	3,59	3,85	0,43	0,44	10,33	10,66
14 — . .	4,52	4,92	0,38	0,41	11,35	11,18
15 — . .	5,[illegible]2	4,78	0,41	0,38	11,69	11,86
16 — . .	4,25	3,85	0,37	0,40	10,14	10,49
17 — . .	5,71	6,25	0,45	0,48	10,14	9,97
18 — . .	6,51	6,51	0,46	0,51	12,21	12,55
19 — . .	4,38	4,12	0,36	0,41	8,77	8,42
20 — . .	3,99	4,25	0,33	0,38	8,94	9,28
21 — . .	3,70	3,65	0,17	0,21	8,08	8,08
22 — . .	5,85	5,98	0,50	0,49	13,44	13,41
23 — . .	5,18	5,54	0,28	0,30	10,66	10,83
24 — . .	3,85	3,45	0,37	0,36	11,	11,35
25 — . .	3,72	3,85	0,45	0,48	13,41	13,58
26 — . .	3,45	3,19	0,21	0,19	10,49	10,66
27 — . .	5,71	5,98	0,32	0,33	9,97	10,44
28 — . .	3,72	3,32	0,36	0,38	12,21	9,44
29 — . .	4,25	4,65	0,32	0,29	9,97	9,97
30 — . .	4,78	4,52	0,43	0,41	11,86	11,69
1er octobre . . .	4,38	4,65	0,43	0,46	9,46	9,28
2 — . . .	6,25	6,25	0,59	0,58	15,82	15,65
3 — . . .	6,11	6,11	0,33	0,35	8,25	7,56
A reporter . .	284,28	275,69	18,71	19,72	629,34	628,22

DATES	URÉE par litre	URÉE par litre	P^2O^5 par litre	P^2O^5 par litre	NaCl par litr	NaCl par litre
Report. . . .	284,78	275,69	18,71	19,72	629,34	628,22
4 obtobre. . .	5,18	5,05	0,21	0,26	10,14	10,14
5 — . . .	4,25	3,72	0,38	0,36	9,80	9,80
6 — . . .	4,12	4,52	0,53	0,58	12,55	12,90
7 — . . .	3,99	3,85	0,49	0,52	12,04	12,38
8 — . . .	3,85	3,45	0,34	0,35	12,55	12,90
9 — . . .	3,85	3,59	0,36	0,42	12,72	12,38
10 — . . .	3,99	3,59	0,70	0,73	10,32	10,14
11 — . . .	3,99	3,45	0,77	0,81	12,55	13,0L
12 — . . .	3,85	3,59	0,40	0,37	9,46	9,11
13 — . . .	3,99	4,25	0.43	0,36	10,32	10,83
14 — . . .	3,72	3,45	0,21	0,15	9,97	9,46
Totaux (72 jours)	329,06	318,20	23,53	24,63	751,76	751,33
Moyennes. . . .	4,57	4,42	0,32	0,34	10,44	10,43

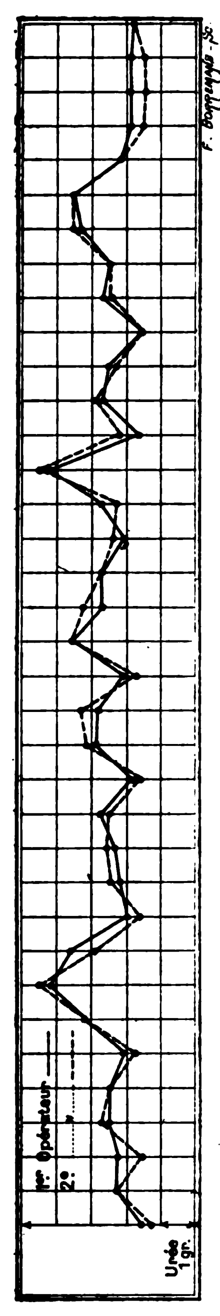
On remarquera que les différences, d'un opérateur à l'autre, sont plus importantes pour les dosages d'urée que pour le titrage des chlorures et des phosphates.

Il convient de remarquer aussi qu'il n'est pas possible, dans ces sortes d'expériences, de séparer d'une manière précise les erreurs provenant de la méthode de celles qu'il conviendrait d'attribuer à l'opérateur, les limites de ces erreurs restant les mêmes, que l'analyse provienne de l'un des chimistes ou de l'autre.

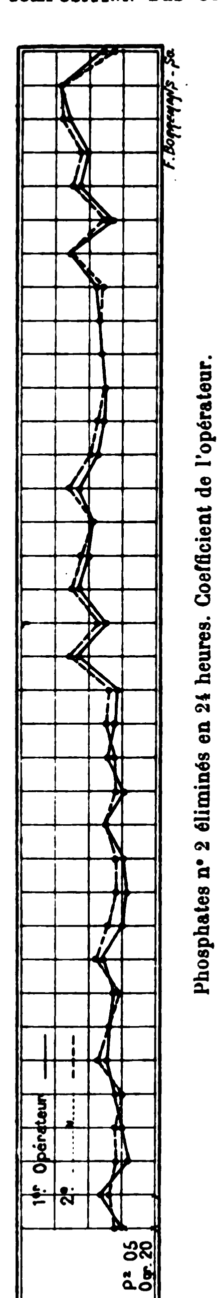
Ce que l'on peut conclure, c'est que l'ensemble des erreurs provenant à la fois du procédé de titrage et de l'analyste dépasse rarement 5 p. 100 des quantités d'urée, de phosphates et de chlorures contenues dans les urines.

Ces éléments sont donc déterminés en général à moins d'un vingtième près.

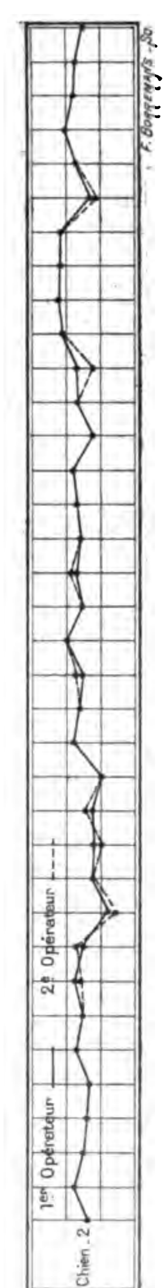
Les contradictions des auteurs ne pouvant être mises sur le compte de l'insuffisance des méthodes d'analyse, elles doivent être rapportées à d'autres causes que nous allons essayer de déterminer.



Urée n° 2 éliminée en 24 heures. Coefficient de l'opérateur.



Phosphates n° 2 éliminés en 24 heures. Coefficient de l'opérateur.



Chlorures n° 24. Coefficient de l'opérateur.

V

VARIATION PHYSIOLOGIQUE DE L'URÉE, DES PHOSPHATES ET DES CHLORURES, CHEZ LES ANIMAUX NORMAUX NE RECEVANT AUCUNE MÉDICATION

Il nous a paru fort intéressant de nous rendre compte des modifications normales qui peuvent survenir dans la composition des urines des chiens soumis à un régime aussi régulier que possible et placés dans des conditions hygiéniques constantes.

Afin d'éliminer toutes causes de variations extérieures, nous n'avons utilisé que des chiens adultes, ne présentant pas de tares apparentes, en bonne santé et mis en cage depuis plusieurs semaines.

On s'est appliqué à nourrir ces animaux avec une soupe convenablement préparée, d'une composition bien constante, donnée deux fois par jour aux mêmes heures. Les mêmes soins ont été apportés dans la qualité et le renouvellement régulier de la boisson; enfin les conditions d'hygiène (température, ventilation, éclairage, propreté, etc.) n'ont que fort peu varié pendant toute la durée des essais et on s'est efforcé, dans tous les cas, de réaliser la plus grande constance possible de ces conditions alimentaires et hygiéniques.

Naturellement toutes les précautions nécessaires ont été prises pour recueillir tous les jours la totalité des urines d'une manière très régulière.

Ces expériences sur les animaux normaux ont porté sur 53 chiens et elles ont duré de 10 jours à 3 mois 1/2; elles forment un total de 1 820 journées d'expérimentation et représentent 5 460 *dosages* d'urée, de phosphates ou de chlorures.

Des variations analogues se reproduisant pour chaque animal, nous transcrivons ci-dessous comme exemple les résultats des analyses pour quelques-uns de ces animaux.

Variations des éléments de l'urine.

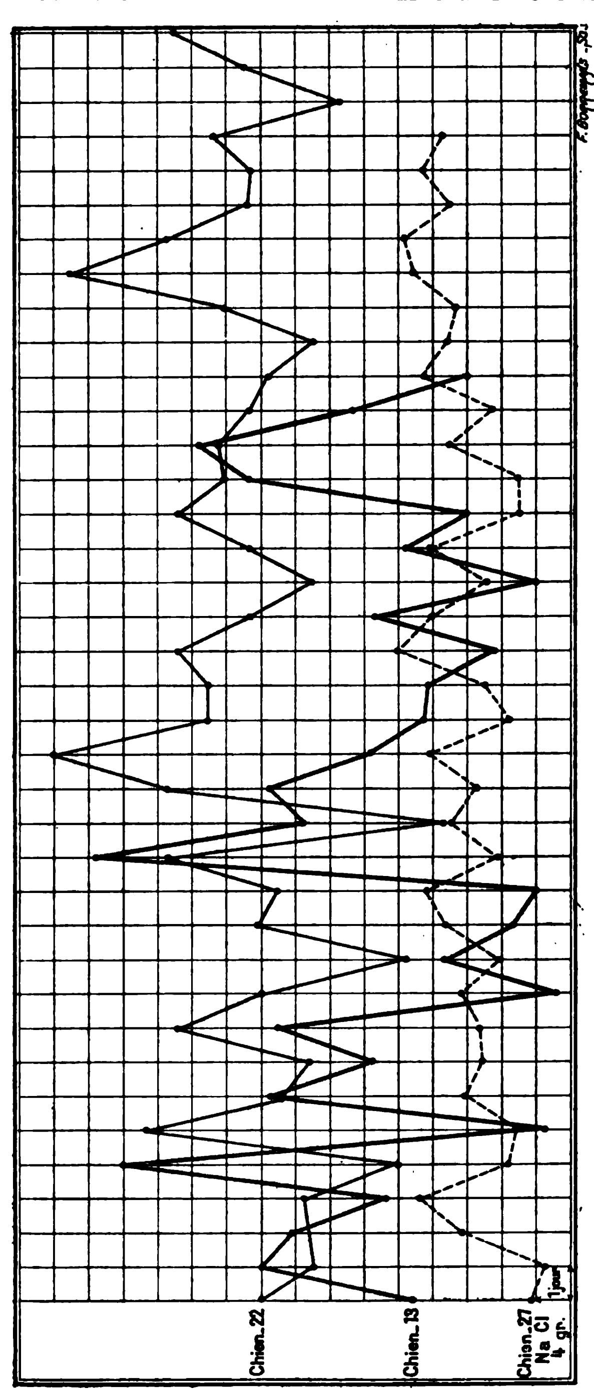
CHIEN NORMAL (N° 26).

DATES	URÉE par litre	P^2O^5 par litre	NaCl par litre	URÉE en 24 h.	P^2O^5 en 24 h.	NaCl en 24 h.
4 août.	3,45	0,22	8,60	1,72	0,11	4,30
	6,51	0,61	13,41	3,92	0,37	8,04
	6,91	0,25	11,86	2,07	0,07	3,56
	6,51	0,39	12,38	3,25	0,19	6,19
	3,85	0,16	2,92	0,77	0,03	0,58
	3,85	0,17	3,95	1,15	0,05	1,18
	7,44	0,28	4,27	3,72	0,14	2,13
	4,78	0,38	14,96	1,91	0,13	5,98
	7,31	0,22	15,99	2,92	0,08	6,39
	4,92	0,27	14,10	3,93	0,22	11,28
			Pas d'urines.			
	8,64	0,33	15,65	1,72	0,06	3,13
	6,78	0,47	13,58	2,03	0,14	4,07
	7,31	0,26	14,96	3,65	0,13	7,48
	7,31	0,31	11,86	3,65	0,15	5,93
	4,12	0,37	9,80	0,82	0,07	1,96
	4,65	0,33	13,58	3,72	0,26	10,87
	6,38	0,43	15,30	1,91	0,13	4,59
	6,25	0,36	13,24	3,75	0,21	7,94
	5,18	0,35	13,54	1,55	0,10	4,07
	5,58	0,28	9,97	2,79	0,14	4,98
			Pas d'urines.			
	7,58	0,76	12,90	3,03	0,30	5,16
	4,78	0,89	11,18	1,91	0,35	4,47
	7,71	1,06	16,68	3,85	0,53	8,34
	5,93	0,43	14,10	2,99	0,21	7,05
	8,11	0,56	14,44	3,24	0,22	5,77
	7,71	0,64	11 »	2,31	0,19	3,30
	4,38	0,61	14,27	1,75	0,24	5,71
	5,98	0,67	12,72	2,39	0,27	5,09
	5,18	0,44	10,66	1,05	0,08	2,13
			Pas d'urines.			
	5 58	0,59	14,79	3,91	0,41	10,35
	6,11	0,90	15,99	1,83	0,27	4,79
			Pas d'urines.			
	8,24	0,42	9,24	4,18	0,21	4,64
	5,71	0,38	11,86	4,57	0,31	8,49
	5,18	0,59	13,24	5,18	0,59	13,24
	4,38	0,46	13,41	3,51	0,37	10,73
	5,18	0,33	14,10	2,59	0,16	7,05
	4,78	0,38	12,73	2,39	0,19	6,36

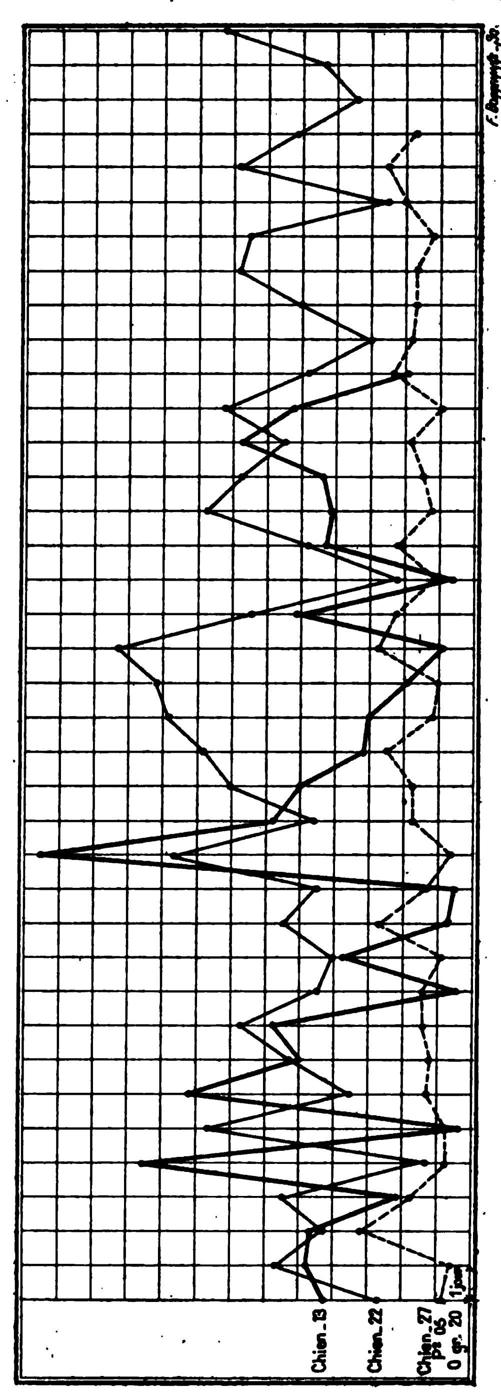
DATES	URÉE par litre	P^2O^5 par litre	NaCl par litre	URÉE en 24 h.	P^2O^5 en 24 h.	NaCl en 24 h.
	4,12	0,38	12,38	2,88	0,27	8,66
	4,52	0,28	15,55	1,35	0,08	4,66
	4,92	0,38	16,16	2,46	0,18	8,08
	5,18	0,40	15,30	2,59	0,20	7,65
	5,58	0,44	14,96	2,79	0,22	7,48
	6,25	0,40	11,69	3,12	0,22	5,84
	5,98	0,62	14,62	7,18	0,75	17,54
	5,18	0,36	10,14	3,11	0,21	6,08
	6,51	0,83	15,13	1,30	0,16	3,02
	5,61	0,58	13,58	3,37	0,34	8,15
	6,91	0,82	14,96	3,45	0,41	7,48
	5,45	0,45	14,62	3,27	0,27	8,77
	5,71	0,70	16,34	3,43	0,42	9,80
	3,45	0,26	9,46	1,38	0,10	3,78
	4,78	0,60	13,93	0,95	0,12	2,78
	5,18	0,43	15,13	0,51	0,04	1,51
	5,58	0,42	15,30	2,79	0,21	7,65
	2,79	0,23	7,22	1,95	0,16	5,05
	3,32	0,31	13,07	1,33	0,12	5,22
	3,99	0,15	16,51	0,39	0,01	1,65
	4,52	0,18	11,35	3,16	0,12	7,94
	5,85	0,76	16,34	2,34	0,30	6,53
	6,91	0,50	15,30	1,96	0,20	6,12
	5,58	0,15	8,94	2,79	0,76	4,47
			Pas d'urines.			
	3,59	0,29	12,55	2,51	0,21	8,78
	7,04	0,30	14,79	1,40	0,06	2,95
			Pas d'urines.			
	6,25	0,30	7,39	3,75	0,18	4,43
	5,05	0,32	14,62	1,51	0,09	4,38
			Pas d'urines.			
	5,98	0,37	9,28	3,59	0,22	5,57
	8,11	0,50	16,38	3,24	0,20	6,53
			Pas d'urines.			
	5,71	0,31	10,32	1,71	0,09	3,09
	4,25	0,61	13,76	1,27	0,18	4,12
	3,19	0,16	5,67	1,59	0,09	2,83

Ce qui frappe tout d'abord dans l'examen de ces tableaux et de ces courbes, ce sont les variations considérables qui surviennent d'un jour à l'autre, pour un même animal, dans les proportions d'urée, de phosphates et de chlorures éliminés.

Pour le chien n° 26, par exemple, les journées qui cor-



Chlorures par jour. Chiens normaux.



Phosphates éliminés chaque jour. Chiens normaux.

respondent aux poids maximum d'urée excrétée par 24 heures, nous permettent de relever les chiffres suivants : maximum 7gr,18, puis nous trouvons des journées avec 5gr,18, 4gr,57, 4gr,18, sans compensation ni la veille, ni le lendemain, sans suite, sans que l'on puisse rattacher cette élimination plus importante à des causes quelconques, pour le même animal.

En général le poids quotidien d'urée se trouve compris entre 2 et 3 grammes, mais il y a aussi un assez grand nombre d'analyses qui n'ont donné que de 1 à 2 grammes et l'on peut même remarquer des chiffres plus faibles encore de 0gr,95, 0gr,51 et même une fois 0gr,39 comme quantité minimum, sans que l'on puisse davantage relier ces variations à des circonstances extérieures de quelque nature qu'elles soient.

La même variabilité dans l'excrétion existe également chez les autres animaux soumis à l'expérience : avec le chien 24, les poids quotidiens maximum ont été de 5gr,74, 5gr,65, 5gr,58 et le minimum de 1gr,86, 1gr,19 et 0gr,42 d'urée; on trouve également entre ces chiffres, pendant les 82 jours qu'a duré l'observation, toutes les valeurs intermédiaires.

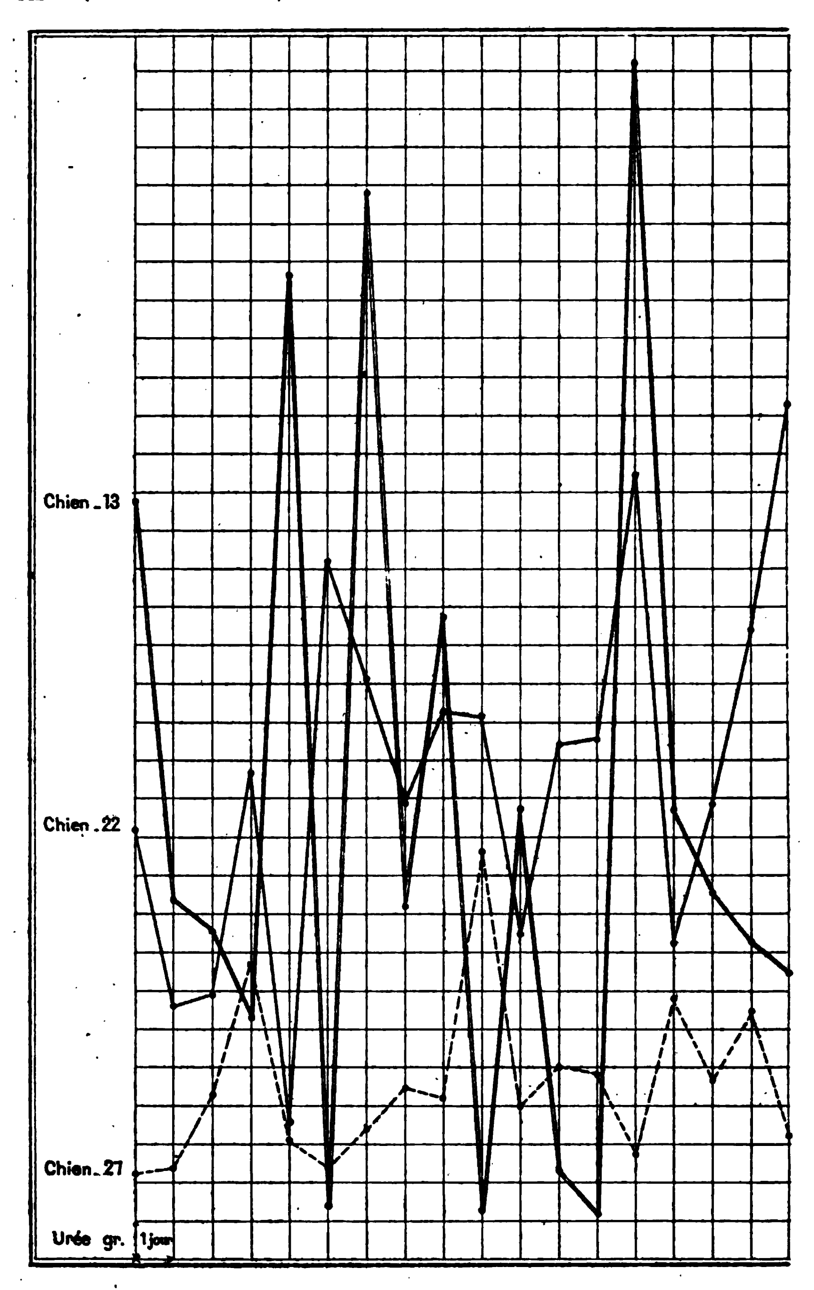
Pour le chien n° 13 on relève des quantités d'urée qui ont varié depuis 31gr,12, 25gr,75 et 19gr.81 jusqu'à 1gr,17 et 1gr,08 d'urée excrétée par jour.

Les phosphates et les chlorures sont aussi éliminés avec une irrégularité comparable à celle que nous venons de constater pour l'excrétion de l'urée.

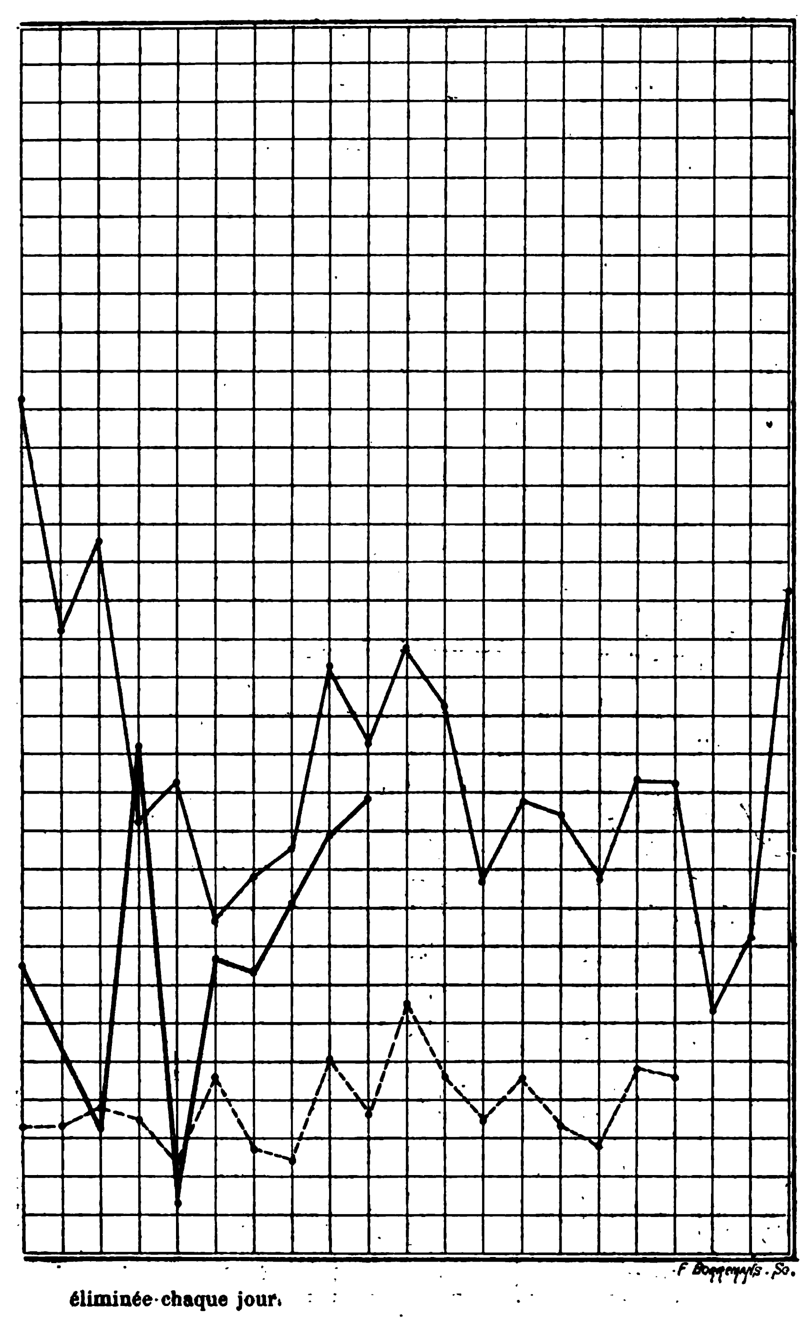
On pourrait nous objecter que la miction chez ces animaux, ne s'effectuant pas à la volonté de l'expérimentateur et par conséquent pas à heure fixe, nous avons quelquefois dû compter comme appartenant à l'excrétion d'une journée déterminée des quantités qui auraient dû être attribuées à la veille.

La même objection pourrait d'ailleurs être faite à la plupart des expérimentateurs qui ont opéré sur le chien.

Pour éliminer l'influence de cette cause d'erreur possible, nous avons établi des moyennes par périodes de 5, 10 et même 20 journées consécutives. Voici les résultats que nous avons obtenus.



Chiens normaux. Urée :



éliminée chaque jour.

Moyennes par 5 jours,

CHIEN N° 26

URÉE	P^2O^5	NaCl
gr.	gr.	gr.
2,56	0,16	4,68
2,09	0,08	3,25
2,26	0,11	5,19
2,77	0,16	6,25
1,85	0,17	3,73
2,82	0,27	6,03
1,83	0,20	4,47
3,48	0,29	7,41
2,33	0,17	6,88
3,95	0,31	8,91
2,96	0,32	7,44
1,51	0,12	4,15
1,83	0,15	5,49
1,32	0,20	3,24
2,41	0,13	4,18
1,14	0,08	2,51

CHIEN N° 13

URÉE	P^2O^5	NaCl
gr.	gr.	gr.
5,56	0,24	8,26
9,59	0,45	23,41
7,32	0,41	17,51
8,94	0,59	20,51
9,76	1,03	37,77
12,17	1,08	37,55
12,12	0,91	30,40
13,30	1,93	44,15
11,22	1,41	32,76
8,85	0,73	27,79
6,74	0,80	25,13
11,87	1,73	39,22
13,54	1,36	40,43
11,35	1,58	36,49
10,05	1,41	35,24
9,48	0,94	31,68
14,06	0,99	32,22
11,29	0,79	19,44
11,60	1,14	22,40
6,43	0,52	18,62
6,56	0,51	13,59

CHIEN N° 24

URÉE	P^2O^5	NaCl
gr.	gr.	gr.
3,22	0,35	5,87
4,02	1,42	9,20
3,68	0,48	6,53
4,68	0,45	5,39
2,98	0,26	8,12
2,90	0,28	8,19
3,39	0,24	8,78
4,32	0,29	12,48
3,72	0,35	12,70
2,76	0,24	8,07
3,64	0,32	13,01
2,75	0,18	8,04
3,65	0,27	12,26
1,69	0,09	4,77
4,13	0,24	11,14
4,21	0,22	12,18

Les moyennes de 5 jours accusent donc encore des changements énormes dans l'élimination. Les divers éléments que nous avons dosés varient encore, pour certaines périodes, du simple au double.

Moyennes par 10 jours.

CHIEN N° 13

URÉE	P^2O^5	NaCl
gr.	gr.	gr.
7,57	0,34	15,83
8,13	0,50	19,01
10,96	1,05	37,66
12,71	1,47	37,27
10,03	1,07	30,27
9,30	1,26	22,17
12,44	1,47	38,46
9,76	1,17	33,46
12,17	0,89	25,83
9,01	0,83	20,51

CHIEN N° 26

URÉE	P^2O^5	NaCl
gr.	gr.	gr.
2,32	0,12	3,96
2,51	0,13	5,72
1,83	0,22	4,88
2,65	0,24	5,94
2,14	0,24	7,94
2,23	0,22	5,79
1,57	0,17	4,36
1,77	0,10	3,34

CHIEN N° 24

URÉE	P^2O^5	NaCl
gr.	gr.	gr.
3,62	0,38	7,53
4,18	0,46	5,96
2,94	0,27	8,15
3,85	0,31	10,13
3,24	0,29	10,38
2,68	0,25	10,02
2,67	0,18	8,51
4,17	0,23	11,66

Ces tableaux montrent que les variations qui nous intéressent atteignent encore 30 p. 100 dans certains cas, lorsqu'on compare les périodes de 10 jours consécutifs d'excrétion maximum aux périodes d'excrétion minimum.

Moyennes par 20 jours.

CHIEN N° 24

URÉE	P^2O^5	NaCl
gr.	gr.	gr.
3,90	0,42	6,74
3,39	0,29	9,14
2,96	0,27	10,20
3,42	0,20	10,08

CHIEN N° 26

URÉE	P^2O^5	NaCl
gr.	gr.	gr.
2,41	0,12	4,84
1,74	0,23	5,41
2,68	0,23	6,86
1,67	0,13	4,35

CHIEN N° 13

URÉE	P^2O^5	NaCl
gr.	gr.	gr.
7,83	0,42	17,42
11,83	1,26	37,46
9,66	1,16	31,22
11,10	1,32	35,96
10,59	0,86	23,17

Même en prenant les moyennes de 20 journées consécutives, on peut encore remarquer, d'une période à l'autre, des variations qui peuvent atteindre le quart de la quantité d'urée, de phosphates ou de chlorures éliminés. Il faut prendre au moins 50 journées consécutives pour avoir une certaine constance et pour se faire une idée de l'excrétion moyenne qui peut néanmoins encore varier de 10 à 15 p. 100.

Nous rappelons que les exemples qui viennent d'être cités sont pris parmi les animaux qui ont présenté les plus grandes irrégularités. Dans le nombre des chiens utilisés, on a pu quelquefois rencontrer des animaux chez lesquels les résultats pouvaient être un peu plus réguliers, mais étaient loin d'offrir cette constance qui paraît avoir été admise implicitement par les expérimentateurs.

VI

INFLUENCE DE DIVERS MÉDICAMENTS

Nous rapportons ci-dessous, très sommairement, les résultats des principales expériences faites, dans les conditions hygiéniques constantes que nous avons indiquées, sur 53 chiens, observés pendant 2249 journées comprenant 1 042 journées d'administration de produits divers et 1207 journées de repos.

Les substances sur lesquelles ont porté ces essais sont les suivantes :

Antipyrine, antipyrine sulfonate de sodium, saccharinate d'antipyrine, persulfate de sodium, hermophényl, sulfate de quinine, quinine-sulfonate de sodium, alcool, liqueur de Fowler, iodure de potassium, iodate de sodium, acétanilide, gluconate de sodium, silicate de sodium, phénylaminoacétamide, acétate de tétraméthylammonium, dianilide phosphorique (sel de sodium), caféine sulfonate de sodium, glycérophosphite de sodium, permolybdate de sodium, tétrathionate de sodium, hypophosphate de sodium et diastase du malt.

Nous reproduirons sous forme de tableaux succincts les modifications constatées dans chacun de ces cas.

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Antipyrine. — Chien de 10 kil. 400.								
Période de repos. .	33	»	1 668	0 480	1 318	7,077	0,538	20,751
— de traitem.	12	22gr en 9 ingest.	1 683	0 666	1 349	5,685	0,645	20,061
Variation absolue. .	»	»	+ 0 015	+ 0 186	+ 31	— 1,392	+ 0,107	— 0,690
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 0 83	+ 0 038	+ 2	— 19	+ 19	— 3
Antipyrine. — Chien de 8 kil.								
Période de repos. .	14	»	1 118	317	292	1,750	0,168	5,077
— de traitem.	10	8gr,50 en 7 ing.	858	295	321	1,645	0,193	4,960
Variation absolue. .	»	»	— 260	— 22	+ 29	— 0,105	+ 0,025	— 0,117
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 23	— 7	+ 9	— 6	+ 15	— 2
Antipyrine. — Chien de 17 kil.								
Période de repos. .	19	»	2 126	4 000	4 001	11,301	1,259	33,217
— de traitem.	8	14gr en 6 ingest.	2 854	4 000	4 761	14,533	2,218	38,585
Variation absolue. ·	»	»	+ 728	»	+ 760	+ 3,232	+ 959	+ 5,368
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 34	»	+ 18	+ 28	+ 76	+ 16
Antipyrine sulfonée. — Chien de 16 kil.								
Période de repos. .	22	»	2 194	546	1 864	8,511	0,815	29,675
— de traitem.	22	13gr,70 en 12 ing.	2 887	575	2 149	8,163	0,815	33,825
Variation absolue. .	»	»	+ 93	+ 21	+ 285	— 0,348	»	+ 4,150
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 4	+ 3	+ 15	— 4,08	»	+ 13,98

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Antipyrine sulfonée. — Chien de 12 kil.								
Période de repos. .	19	»	2 068	356	1 290	6,621	0,580	22,167
— de traitem.	22	13^{gr},7 en 11 inj.	1 506	329	1 081	5,454	0,533	17,604
Variation absolue. .	»	»	— 562	— 27	— 209	— 1,167	— 0,047	— 4,563
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 27	— 7	— 16	— 17,63	— 8,10	— 20,58
Saccharinate d'antipyrine. — Chien de 6 kil. 200.								
Période de repos. .	13	»	1 355	384	906	4,161	0,311	13,656
— de traitem.	11	8^{gr},50 en 7 ing.	1 096	459	670	3,201	0,446	10,677
Variation absolue. .	»	»	— 259	+ 75	— 236	— 0,960	+ 0,135	— 2,979
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 19	+ 19	— 26	— 23,07	+ 43,40	— 21,81
Saccharinate d'antipyrine. — Chien de 6 kil. 400.								
Période de repos. .	21	»	879	373	521	2,103	0,214	6,901
— de traitem.	14	10^{gr},50 en 7 ing.	735	450	330	1,788	0,234	4,779
Variation absolue. .	»	»	— 144	+ 77	— 191	— 0,315	+ 0,020	— 2,122
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 16	+ 20	— 36	— 14,97	+ 9,34	— 30,74
Persulfate de soude. — Chien de 14 kil.								
Période de repos. .	7	»	1 698	»	818	7,475	0,641	10,19
— de traitem.	7	0^{gr},60 en 6 inj.	2 510	»	1 194	10,100	0,840	15,08
Variation absolue. .	»	»	+ 812	»	+ 376	+ 2,625	+ 0,199	+ 4,89
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 50	»	+ 45	+ 35,10	+ 32,60	+ 47,99

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Persulfate de soude. — Chien de 6 kil. 500.								
Période de repos.	10	»	1 274	»	859	3,852	0,592	9,854
— de traitem.	20	1gr,70 en 17 inj.	1 381	»	822	5,049	0,573	8,568
Variation absolue. .	»	»	+ 107	«	— 37	+ 1,197	— 0,019	— 1,286
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 8,39	»	— 4	+ 31,07	— 3,20	— 13,05
Persulfate de soude. — Chien de 9 kil. 500.								
Période de repos. .	24	»	2 307	»	1 590	8,591	0,901	20,840
— de traitem.	16	1gr,50 en 6 fois.	2 366	»	1 678	8,813	0,929	23,181
Variation absolue. .	»	»	+ 59	»	+ 88	+ 0,222	+ 0,028	+ 2,341
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 2,55	»	+ 5	+ 2,58	+ 3,10	+ 11,23
Persulfate de soude. — Chien de 4 kil. 800.								
Période de repos. .	28	»	994	»	627	4,940	0,528	7,399
— de traitem.	23	2gr en 20 inject.	1 165	»	795	5,851	0,455	10,812
Variation absolue. .	»	»	+ 171	»	+ 168	+ 0,911	— 0,073	+ 3,413
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	«	»	+ 17	»	+ 26	+ 18,44	— 13,82	+ 46,12
Hermophényl. — Chien de 20 kil. 800.								
Période de repos. .	70	»	3 089	465	2 287	10,121	0,835	36,397
— de traitem.	36	0gr,42 en 16 inj.	2 826	472	1 956	6,779	0,640	30,333
Variation absolue. .	»	»	— 263	+ 7	— 331	— 3,342	— 0,195	— 6,064
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 8	+ 1	— 14	— 33,02	— 23,35	— 16,66

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Hermophényl. — Chien de 10 kil. 200.								
Période de repos. .	56	»	1 476	172	1 181	4,712	0,595	17,906
— de traitem.	43	24gr en 21 ingest.	1 075	193	900	3,597	0,495	13,338
Variation absolue. .	»	»	— 401	+ 21	— 281	— 1,115	— 0,100	— 4,568
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 27	+ 12	— 23	- 23,115	— 16,80	— 25,51
Hermophényl. — Chien de 16 kil. 600.								
Période de repos. .	41	»	3 773	431	3 182	11,867	1,359	48,800
— de traitem.	13	6gr,05 en 8 inject.	2 074	303	1 707	8,348	1,050	24,757
Variation absolue. .	»	»	— 1 699	— 128	- 1 475	— 3,519	— 0,309	-24,043
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 44	— 29	— 46	— 29,64	— 22,73	— 49,99
Hermophényl. — Chien de 22 kil. 500.								
Période de repos. .	37	»	3 316	485	2 695	12,772	0,836	40,403
— de traitem.	47	0gr,85 en 19 ing.	2 858	250	2 235	9,402	0,762	34,606
Variation absolue. .	»	»	— 458	— 235	— 460	— 3,370	— 0,074	— 5,797
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 13	— 48	— 17	— 26,30	— 8,8	— 14,59
Hermophényl. — Chien de 13 kil. 500.								
Période de repos. .	20	»	1 671	273	1 332	7,152	0,564	21,858
— de traitem.	2	0gr,13 en 2 inject.	1 590	375	1 450	7,565	0,445	22,230
Variation absolue. .	»	»	— 81	+ 102	+ 118	+ 0,413	— 0,119	+ 0,372
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 4	+ 37	+ 8	+ 5,77	— 21,09	+ 1,70

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Sulfate de quinine. — Chien de 9 kil.								
Période de repos. .	19	»	1 878	642	2 162	9,440	0,850	28,714
— de traitem.	12	3gr,60 en 12 ing.	1 525	758	2 075	8,913	0,610	24,330
Variation absolue. .	»	»	— 353	+ 116	— 87	— 0,527	— 0,240	— 4,384
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 18	+ 18	— 4	— 5,58	— 28,23	— 15,26
Quinine sulfonée. — Chien de 15 kil.								
Période de repos. .	24	»	2 110	847	1 717	7,613	0,854	26,486
— de traitem.	11	7gr en 7 ingest.	2 113	618	1 847	8,329	0,716	27,350
Variation absolue. .	»	»	+ 3	— 229	+ 130	+ 0,716	— 0,138	+ 0,864
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 0 14	— 27	+ 7	+ 9,40	— 16,15	+ 326
Quinine sulfonée. — Chien de 21 kil.								
Période de repos. .	25	»	2 497	1 108	2 848	10,270	0,884	35,719
— de traitem.	11	7gr en 7 inject.	2 474	718	2 345	9,330	0,782	27,110
Variation absolue. .	»	»	— 23	— 390	— 503	— 0,940	— 0,102	— 8,609
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	—»	—0 92	— 35	— 17	— 9,15	— 11,53	— 24,10
Alcool. — Chien de 9 kil. 700.								
Période de repos. .	32	»	407	62	790	3,8	0,345	13,46
— de traitem.	20	455cc en 17 ing.	972	262	860	3,773	0,263	10,403
Variation absolue. .	»	»	+ 565	+ 200	+ 70	— 0,027	— 0,082	— 3,057
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 138	+ 322	+ 8	— 0,71	— 23,73	— 22,71

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Liqueur de Fowler. — Chien de 7 kil.								
Période de repos. .	20	»	1 017	435	1 105	5,791	0,481	15,971
— de traitem.	13	7^{cc} en 11 ingest.	1 061	423	1 207	4,344	0,387	18,141
Variation absolue. .	»	»	+ 44	— 12	+ 102	— 1,447	— 0,094	+ 2,170
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 4	— 2	+ 9	— 24,98	— 19,54	+ 13,59
Iodure de potassium. — Chien de 8 kil. 300.								
Période de repos. .	18	»	1 030	494	1 022	3,910	0,434	13,167
— de traitem.	23	7gr,25 en 18 inj.	597	313	696	3,497	0,399	8,320
Variation absolue. .	»	»	— 433	— 181	— 326	— 0,413	— 0,035	— 5,847
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 42	— 34	— 31	— 10,56	— 8,06	— 44,40
Iodate de soude. — Chien de 20 kil.								
Période de repos. .	17	»	2 207	738	2 060	8,315	1,018	27,252
— de traitem.	5	0gr,20 en 4 ing.	1 446	720	1 272	4,948	0,748	19,116
Variation absolue. .	»	»	— 761	— 18	— 788	— 3,367	— 0,270	— 8,136
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 34	— 2	— 38	— 40,47	— 26,52	— 29,85
Iodate de soude.								
Période de repos. .	14	»	2 186	316	872	3,649	0,551	12,879
— de traitem.	4	2gr en 4 inject.	800	633	700	2,140	0,200	5,933
Variation absolue. .	»	»	— 1 386	+ 317	— 172	— 1,509	— 0,341	— 6,946
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 63	+ 100	— 19	— 41,35	— 63,03	— 53,93

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorure
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	r.	gr.
Acétanilide. — Chien de 11 kil. 300.								
Période de repos. .	19	»	1 118	442	1 252	5,152	0,462	14,28
— de traitem.	12	2gr,50 en 12 ing.	1 387	520	1 366	6,211	0,470	11,85
Variation absolue. .	»	»	+ 269	+ 78	+ 114	+ 1,059	+ 0,008	− 2,42
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 15	+ 17	+ 9	+ 20,55	+ 1,73	− 1
Gluconate de soude. — Chien de 20 kil.								
Période de repos. .	18	»	2 091	505	1 927	10,039	0,958	26,62
— de traitem.	13	36gr en 11 ing.	2 046	615	2 361	12,210	1,055	27,45
Variation absolue. .	»	»	− 45	+ 110	+ 434	+ 2,171	+ 0,097	+ 0,83
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	− 2	+ 21	+ 22	+ 21,62	+ 10,12	+ 3,1
Gluconate de soude. — Chien de 21 kil. 500.								
Période de repos. .	19	»	2 589	789	2 115	10,173	1,121	31,27
— de traitem.	12	40gr en 11 inject.	2 529	700	1 950	10,082	1,138	26,43
Variation absolue. .	»	»	− 60	− 89	− 165	− 0,091	+ 0,017	− 4,84
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	− 2	− 11	− 7	− 0,89	+ 1,511	− 15,4
Silicate de soude. — Chien de 12 kil. 900.								
Période de repos. .	30	»	1 680	1 226	2 136	7,942	0,454	23,67
— de traitem.	16	44gr en 14 ingest.	1 993	1 387	2 806	9,510	0,368	28,95
Variation absolue. .	»	»	+ 313	+ 161	+ 670	+ 1,568	− 0,086	+ 5,28
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 18	+ 13	+ 31	+ 19,76	− 18,94	+ 22,3

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Phénylaminoéthanamide. — Chien de 11 kil. 500.								
Période de repos. .	23	»	1 813	621	1 900	7,823	0,832	22,107
— de traitem.	11	1gr,08 en 9 ing.	1 909	445	1 718	7,821	0,843	22,974
Variation absolue.	»	»	+ 96	— 176	— 182	— 0,002	+ 0,011	+ 0,867
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 5,28	— 28	— 9	— 0,025	+ 1,32	+ 3,92
Phénylaminoéthanamide. — Chien de 13 kil.								
Période de repos. .	23	»	1 634	634	1 756	7,044	0,743	20,767
— de traitem.	11	11gr,70 en 9 ing.	1 531	490	1 545	6,240	0,652	18,835
Variation absolue. .	»	»	— 103	— 144	— 211	— 0,804	— 0,091	— 1,732
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 6,30	— 22	— 12	— 11,41	— 12,24	— 8,34
Phénylaminoéthanamide. — Chien de 14 kil. 900.								
Période de repos. .	17	»	1 758	658	1 635	8,415	0,746	21,582
— de traitem.	11	2gr,70 en 9 inject.	1 381	554	1 309	6,140	0,530	18,355
Variation absolue. .	»	»	— 377	— 104	— 326	— 2,275	— 0,216	— 3,227
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 21	— 15	— 19	— 27 .	— 28,90	— 14,95
Phénylaminoéthanamide. — Chien de 17 kil. 600.								
Période de repos. .	23	»	3 528	1 052	3 182	14,643	1,529	42,492
— de traitem.	11	0gr,850 en 9 inj.	3 240	754	3 000	15,478	1,484	41,133
Variation absolue. .	»	»	— 288	— 298	— 182	+ 0,835	— 0,045	— 1,359
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 8	— 28	— 5	+ 5,70	— 2,94	— 3,19

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Acétate de triméthylphénylammonium. — Chien de 6 kil. 700.								
Période de repos. .	23	»	1 050	256	908	4,446	0,378	14,120
— de traitem.	21	0gr,241	1 004	228	819	3,383	0,358	13,347
Variation absolue. .	»	»	— 46	— 28	— 88	— 1,063	— 0,02	— 0,773
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 4	— 10	— 9	— 23,90	— 5,29	— 5,47
Acétate de triméthylphénylammonium. — Chien de 20 kil.								
Période de repos. .	23	»	2 593	656	2 030	7,551	0,830	23,373
— de traitem.	21	0gr,36 en 18 inj.	2 597	738	1 776	6,430	0,820	25,599
Variation absolue. .	»	»	+ 4	+ 72	— 244	— 1,121	— 0,010	+ 2,226
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 0,15	+ 10	— 12	— 14,84	— 1,20	+ 9,52
Dianilide phosphorique (sel de sodium). — Chien de 12 kil. 700.								
Période de repos. .	16	»	2 010	551	1 593	8,172	0,700	24,879
— de traitem.	24	3gr,60 en 9 ing.	2 342	650	1 777	7,765	0,759	25,247
Variation absolue. .	»	»	+ 332	+ 99	+ 284	— 0,407	+ 0,059	+ 0,368
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 16,51	+ 17	+ 17	— 4,96	+ 8,42	+ 1,47
Dianilide phosphorique (sel de sodium), — Chien de 8 kil. 700.								
Période de repos. .	22	»	1 465	390	1 321	5,197	0,530	16,432
— de traitem.	23	13gr en 5 jours.	1 472	448	1 248	4,286	0,560	16,315
Variation absolue. .	»	»	+ 7	+ 58	— 73	— 1,089	+ 0,03	— 0,117
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 0,47	+ 14	— 5	— 21,35	+ 5,63	— 0,71

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Dianilide phosphorique (sel de sodium). — Chien de 8 kil.								
Période de repos. .	8	»	1 421	387	537	3,988	0,290	9,197
— de traitem.	22	3^{gr},30 en 9 inject.	1 318	331	628	3,443	0,430	9,925
Variation absolue. .	»	»	— 103	— 56	+ 91	— 0,545	+ 0,140	+ 0,728
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 7	— 14	+ 16	— 13,66	+ 48	+ 7,91
Caféine sulfonée. — Chien de 14 kil. 200.								
Période de repos. .	26	»	1 556	723	1 165	4,719	0,336	19,23
— de traitem.	28	17^{gr},50 en 17 ing.	1 585	566	996	3,929	0,266	15,99
Variation absolue. .	»	»	+ 29	— 157	— 169	— 0,790	— 0,07	— 3,24
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 1,89	— 21	— 14	— 16,3	— 20,83	— 16
Caféine sulfonée. — Chien de 13 kil. 500.								
Période de repos. .	25	»	1 783	389	1 400	6,314	0,712	23,737
— de traitem.	27	17^{gr},50 en 17 inj.	1 437	411	1 400	6,439	0,647	22,210
Variation absolue. .	»	»	— 346	+ 22	0	+ 0,125	— 0,065	— 1,527
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 19	+ 5	0	+ 1,981	— 9,13	— 6,434
Glycérophosphite de soude. — Chien de 25 kil. 300.								
Période de repos. .	42	»	3 346	1 234	3 207	13,505	1,053	33,892
— de traitem.	34	11^{gr} en 22 inject.	3 138	876	3 064	14,247	1,048	29,830
Variation absolue. .	»	»	— 218	— 358	— 143	+ 0,742	— 0,005	— 4,062
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 6,51	— 29,01	— 4,45	+ 5,49	— 0,46	— 11,98

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Glycérophosphite de soude. — Chien de 27 kil. 800.								
Période de repos. .	31	»	2 845	593	1 903	9,762	0,896	26,833
— de traitem.	22	30gr en 15 ingest.	2 906	327	1 977	10,796	0,788	29,361
Variation absolue. .	»	»	+ 61	— 266	+ 74	+ 1,034	— 0,108	+ 2,528
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 2,14	— 44	+ 3	+ 10,59	— 12,05	+ 9,42
Glycérophosphite de soude. — Chien de 11 kil. 700.								
Période de repos. .	21	«	942	123	790	6,407	0,426	11,860
— de traitem.	19	3gr,25 en 18 ing.	1 032	126	710	4,826	0,424	9,821
Variation absolue. .	»	»	+ 90	+ 3	— 80	— 1,561	— 0,002	— 2,039
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 9 55	+ 2	— 10	— 24,36	— 0,46	— 17,19
Permolybdate de soude. — Chien de 8 kil. 340.								
Période de repos. .	6	»	»	»	375	1,930	0,273	4,586
— de traitem.	8	0gr,30 en 3 inject.	»	»	434	1,918	0,248	5,491
Variation absolue. .	»	»	»	»	+ 59	— 0,012	— 0,025	+ 0,905
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	»	»	+ 15,73	— 0,62	— 9,16	+ 19,73
Permolybdate de soude. — Chien de 6 kil. 850.								
Période de repos. .	13	»	»	»	1 373	5,652	0,523	19,129
— de traitem.	17	0gr,75 en 3 inject.	»	»	982	4,927	0,447	14,281
Variation absolue. .	»	»	»	»	— 391	— 0,725	— 0,076	— 4,848
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	»	»	- 28,47	- - 12,82	— 14,53	— 25,34

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Tétrathionate de soude. — Chien de 27 kil. 900.								
Période de repos. .	16	»	3 065	337	1 975	11,791	0,841	30,676
— de traitem.	10	0gr,35 en 7 ingest.	3 530	390	2 420	13,828	1,135	36,209
Variation absolue. .	»	»	+ 465	+ 53	+ 445	+ 2,037	+ 0,294	+ 5,533
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 15,17	+ 15,72	+ 22,53	+ 17,26	+ 34,95	+ 18,03
Tétrathionate de soude. — Chien de 11 kil. 200.								
Période de repos. .	17	»	1 185	226	970	5,961	0,482	12,477
— de traitem.	10	0gr,70 en 7 ing.	1 355	285	1 160	6,275	0,570	14,083
Variation absolue. .	»	»	+ 170	+ 59	+ 190	+ 0,294	+ 0,088	+ 1,606
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 14,34	+ 26,10	+ 19,58	+ 4,93	+ 18,27	+ 12,87
Hypophosphate de soude. — Chien de 14 kil. 200.								
Période de repos. .	15	»	2 353	1 466	2 920	10,824	1,054	27,394
— de traitem.	40	0gr,26 en 26 ing.	1 922	1 567	3 047	10,390	0,994	25,530
Variation absolue. .	»	»	— 431	+ 101	+ 127	— 0,434	— 0,06	— 1,864
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 18,31	+ 6,88	+ 4,35	— 4	— 5,711	— 6,80
Hypophosphate de soude. — Chien de 8 kil. 500.								
Période de repos. .	15	»	1 522	526	1 386	5,094	0,650	19,438
— de traitem.	39	2gr,56 en 25 ing.	1 407	441	1 615	7,575	0,641	21,240
Variation absolue. .	»	»	— 113	— 85	+ 329	+ 2,481	— 0,009	+ 1,802
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 7,35	— 16,15	+ 23,74	+ 48,66	— 1,38	+ 9,27

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Hypophosphate de soude. — Chien de 12 kil.								
Période de repos. .	16	»	2 309	1 125	2 600	11,133	1,276	26,70
— de traitem.	37	0gr,50 en 10 ing.	1 373	737	1 816	7,818	0,668	17,32
Variation absolue. .	»	»	— 936	— 388	— 784	—3,315	—0,608	—9,38
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	—40,53	—34,48	-30,16	—29,77	—47,66	—35,1
Hypophosphate de soude. — Chien de 14 kil. 600.								
Période de repos. .	38	»	1 589	737	1 819	7,227	0,815	21,62
— de traitem.	17	0gr,18 en 5 ing.	1 279	588	1 558	8,322	0,588	18,69
Variation absolue. .	»	»	— 310	— 149	— 261	+ 1,095	—0,227	—2,93
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	—19,50	—20,21	-14,35	+ 15,15	—27,97	—13,5
Diastase. — Chien de 28 kil. 400.								
Période de repos. .	23	»	4 032	604	2 343	11,013	1,376	36,90
— de traitem.	35	1gr,84 en 25 inj.	3 400	477	2 200	11,506	1,126	36,84
Variation absolue. .	»	»	— 632	— 127	— 143	+ 0,493	— 0,250	—0,06
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 15	— 21	— 6	+ 4,47	—18,16	— 0,1
Diastase. — Chien de 25 kil.								
Période de repos. .	24	»	3 537	1 187	2 870	11,509	1,245	35,14
— de traitem.	34	1gr,87 en 25 inj.	3 035	1 235	2 911	12,042	1,239	32,64
Variation absolue. .	»	»	— 502	+ 48	+ 41	+ 0,533	— 0,006	—2,49
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	—14 19	+ 4,05	+ 1 42	+ 4,63	— 0,40	— 7,1

	NOMBRE DE JOURS	POIDS DU PRODUIT ADMINISTRÉ	MOYENNES PAR JOUR					
			Soupe	Boisson	Urines	Urée	Phosphat.	Chlorures
			gr.	c.c.	c.c.	gr.	gr.	gr.
Diastase. — Chien de 20 kil. 300.								
Période de repos. .	23	»	3 200	1 706	3 011	11,930	1,410	39,03
— de traitem.	32	2gr en 20 inject.	3 475	1 395	3 130	13,455	1,643	43,755
Variation absolue. .	»	»	+ 275	— 311	+ 119	+ 1,525	+ 0,233	+ 4,725
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	+ 8,62	—18,22	+ 3,95	+ 12,78	+ 16,52	+ 12,10
Diastase. — Chien de 12 kil.								
Période de repos. .	20	»	2 691	484	2 013	8,501	1,347	36,809
— de traitem.	34	2gr,20 en 22 inj.	2 449	562	1 988	9,855	0,948	32,990
Variation absolue. .	»	»	— 242	+ 78	— 25	+ 1,354	— 0,399	— 3,819
Variation p. 100 par rapport à la période de repos.	»	»	— 8,99	+ 16,11	— 1,24	+ 15,91	— 29,62	— 10,37

L'examen de ces documents montre que l'administration de produits très divers n'a jamais déterminé, dans l'élimination de l'urée, des phosphates et des chlorures, de modifications plus importantes que celles qui surviennent spontanément chez des chiens normaux ne recevant aucune médication.

Il faut cependant faire une exception pour le cas où le produit est administré à dose toxique et détermine des altérations organiques notables; c'est le cas par exemple des sels de mercure : l'hermophényl, donné à la dose considérable de 25 centigrammes par kilogramme d'animal, a déterminé une néphrite aiguë avec anurie.

Une autre série de faits doit, en outre, retenir notre attention.

Pour certains produits, le persulfate de soude, par

exemple, nous constatons que les moyennes de l'urée excrétée dans les quatre expériences faites à l'aide de cette substance présentent toujours une différence en plus dans les périodes d'administration de ce médicament.

Ne devrait-on pas en conclure que l'excrétion plus abondante de cet élément est due à l'administration du produit? Une telle déduction nous semble douteuse parce que les différences sont tantôt très importantes, tantôt insignifiantes et que l'on peut trouver, chez des animaux ne recevant aucune médication, des coïncidences de même ordre. De plus, bien que l'on observe, chez un même chien, une augmentation de l'urée pour l'ensemble des périodes de traitement, on peut au contraire constater la diminution de cet élément sous l'influence du persulfate de soude si l'on compare, dans le détail, certaines périodes de repos aux périodes de repos immédiatement voisines.

Un fait analogue peut être observé dans les expériences qui ont porté sur l'hermophényl. L'urée paraît avoir diminué chez les quatre chiens sous l'action du produit, mais le tableau suivant montre qu'à plusieurs reprises l'urée a augmenté au contraire au moment où l'hermophényl était donné.

1er CHIEN.	1° période de repos,	4gr,906	d'urée excrétée par jour.
	2° — de traitement,	6gr,756	— —
2° CHIEN.	1° période de repos,	13gr,531	d'urée excrétée par jour.
	2° — de traitement,	15gr,095	— —
3° CHIEN.	1° période de repos,	4gr,784	d'urée excrétée par jour.
	2° — de traitement,	6gr,420	— —

VII

Il nous reste maintenant à interpréter les chiffres qui ressortent de ces recherches et à en tirer des conclusions.

Le fait capital qui semble s'en dégager réside dans l'insensibilité aux agents chimiques donnés à dose thérapeutique des fonctions de la nutrition qui sont liées à l'excrétion de l'urée, des phosphates et des chlorures.

Les variations constatées à l'état physiologique sont de même ordre que celles que l'on observe dans les périodes d'administration des médicaments.

Ces médicaments ne semblent avoir qu'une action nulle ou négligeable sur les processus de l'assimilation et de la désassimilation *chez les animaux normaux*.

Une autre série d'observations tend encore à démontrer l'exactitude de cette opinion.

Les phénomènes de la nutrition doivent incontestablement se rattacher à des actions diastatiques; or les réactions qui s'accomplissent sous l'influence des ferments solubles sont fort peu influencés par les produits chimiques divers.

Il faut généralement des doses considérables de produits pour les entraver; doses qui ne sont pas comparables à celles que l'on peut impunément introduire dans un organisme.

Seuls les produits qui précipitent les diastases entravent leur fonctionnemeut; or ces produits, précipitant également les matières albuminoïdes, ne sont pas absorbés et ne peuvent manifester leur action que localement et par conséquent faiblement.

Nous avons cherché à vérifier expérimentalement cette remarque en traitant, *in vitro*, l'empois d'amidon par la diastase du malt en présence de plus de 300 substances appartenant aux diverses classes de la chimie minérale ou organique et nous avons pu constater combien l'influence de ces corps est faible lorsqu'ils n'interviennent pas en précipitant la diastase.

D'ailleurs si les médicaments étaient capables, en traversant l'organisme, de déterminer les modifications qui leur sont souvent attribuées dans les traités de thérapeutique, n'arriverait-on pas, par leur action, à provoquer à volonté l'augmentation de poids des malades, ou l'amaigrissement des sujets obèses?

Bien au contraire, l'impuissance des médicaments pour réaliser de tels effets, en dehors de l'alimentation et de l'hygiène, est notoire. Ce fait s'accorde parfaitement avec leur incapacité de déterminer des changements appréciables dans l'élimination de l'urée.

Nos expériences ayant porté sur des chiens normaux, les conclusions qu'on peut en tirer ne sont pas nécessairement applicables à des animaux malades. Cette remarque a une grande importance.

On sait que certains médicaments antipyrétiques, tels que l'antipyrine et la quinine, abaissent la température des fébricitants, mais sont incapables d'agir sur la calorification des sujets normaux.

Ce ne sont pas des antithermiques.

De même, il est possible que certains médicaments qui n'agissent en aucune façon sur la nutrition des organismes à l'état physiologique, soient capables de la modifier dans les cas pathologiques. Des recherches, analogues à celles que nous avons faites sur des animaux sains, devront donc être entreprises sur des animaux dont la nutrition serait troublée par des maladies diverses.

CONCLUSIONS

1° Les méthodes utilisées dans les laboratoires pour le dosage de l'urée, des phosphates et des chlorures dans l'urine, donnent des résultats que l'on peut généralement considérer comme exacts à 5 p. 100 près.

2° Les erreurs qui proviennent de l'opérateur paraissent être de même ordre que celles qui doivent être attribuées à la méthode elle-même.

3° Chez les chiens normaux, soumis à une hygiène et à un régime constants, on peut constater des variations considérables d'un jour à l'autre dans les proportions d'urée, de phosphates et de chlorures excrétés. Les moyennes faites sur des périodes successives de 20 jours accusent encore des variations qui atteignent le quart des quantités de ces éléments éliminés,

4° Sous l'influence des médicaments et des substances administrés, les poids d'urée, de phosphates et de chlorures excrétés, ont varié dans les mêmes limites que celles qui ont été relevées pour les chiens normaux ne subissant aucun traitement.

5° Chez le chien normal, les produits chimiques les plus divers ne semblent pas modifier sensiblement la nutrition et ne provoquent des troubles dans cette fonction que s'ils ont agi préalablement en altérant les cellules et les organes.

Les propriétés attribuées, dans les traités aux médicaments dits « modificateurs de la nutrition » et qui sont basées sur des essais faits avec des animaux normaux, résultent en général de coïncidences expérimentales, provenant des variations physiologiques que présentent habituellement ces animaux.

On s'explique ainsi les nombreuses contradictions entre les résultats obtenus par les expérimentateurs qui ont étudié l'action d'un même produit chez des animaux sains.

6° Nos conclusions ne s'appliquent qu'aux animaux normaux ; pour pouvoir les généraliser, il conviendrait de reprendre les mêmes recherches avec des animaux dont la nutrition serait, au préalable, troublée accidentellement ou expérimentalement. Elles devraient aussi être effectuées chez l'homme dans les cas de nutrition physiologique ou pathologique.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Nouveau procédé d'isolement du bacille d'Eberth, par MM. Drigalski et Conradi. *Zeitsch. f. Hygiene*, t. XXXIX, p. 282.

La technique des auteurs est basée en partie sur l'emploi du milieu lactosé tournesolé de M. Wurtz (*Arch. de méd. expér.*, 1892), et en partie sur l'isolement des colonies à l'aide de bactéricides, de MM. Chantemesse et Widal.

Ayant d'abord étudié le pouvoir fermentatif comparé du colibacille et du bacille d'Eberth, les auteurs ont constaté que dans le bouillon peptone lactosé additionné de divers mono ou polysaccharides les deux bacilles se comportent chacun d'une façon particulière : le colibacille attaque de préférence le lactose, tandis que le bacille d'Eberth attaque les substances albuminoïdes. Ces propriétés électives du colibacille pour le lactose et du bacille d'Eberth pour les substances albuminoïdes se manifestent surtout pour les colonies de la surface ou en stries. Pour obtenir ces cultures en surface, Drigalski et Conradi se sont servis d'une baguette de verre recourbée à angle droit, sorte de spatule avec laquelle ils étalaient la culture sur les plaques de gélose qu'on laissait ensuite sécher. Grâce à cette technique, on évite la formation d'eau de condensation et la coalescence des colonies. Pour éviter une trop grande diffusion des acides formés par les colibacilles, il est bon d'élever la teneur du milieu en gélose jusqu'à 3 p. 100, quoique ce milieu soit difficile à filtrer à cause de sa concentration.

Il faut en outre alcaliniser légèrement le milieu.

Nous avons vu que le bacille d'Eberth avait une prédilection pour les substances albuminoïdes du milieu. Si l'on ajoute à ce dernier de la nutrose (caséinate de soude) et si l'on se sert, pour la préparation de la gélose, de bouillon fait de 2 litres d'eau pour 3 livres de viande, on obtient un développement remarquable des colonies.

Enfin, pour aider au développement du bacille d'Eberth par l'arrêt des autres microbes coexistants, Drigalski et Conradi ont recouru au cristal violet B qui est un excellent bactéricide électif, dans la proportion de 1 : 100 000. Voici comment on prépare ce milieu :

3 livres de viande sont macérées dans 2 litres d'eau pendant plusieurs jours; le liquide est ensuite bouilli pendant une heure, additionné de

20 grammes de nutrose, de 10 grammes de sel marin, de nouveau bouilli pendant une heure, puis filtré et additionné de 60 grammes de gélose. On fait bouillir pendant 3 heures, on alcalinise, on filtre. On ajoute à chaud 260 centimètres cubes de solution de tournesol, additionnée, après ébullition, de 30 grammes de lactose chimiquement pur. Enfin on ajoute 4 centimètres cubes d'une solution de soude anhydre à 10 p. 100 et 20 centimètres cubes d'une solution fraîchement préparée de 0gr,10 de cristal violet B dans 100 centimètres cubes d'eau distillée. On a ainsi un milieu contenant 13 p. 100 de tournesol et 0,010 p. 100 de cristal violet.

En préparant le tournesol lactosé on aura soin de ne pas prolonger l'ébullition au delà de 15 minutes, sinon le lactose se décompose sous l'action des acides du milieu dont la teneur en lactose diminue par ce fait, aussi les changements de coloration des colonies surviennent-ils trop tôt.

Les matières ensemencées dans ce milieu donnent au bout de 14 à 24 heures (à 37°) des colonies de bacilles d'Eberth, bleues, sans double contour, en rosée, ou de colibacilles rouges, non transparents.

Fait important à noter au point de vue de l'étude de l'extension des épidémies : en examinant les selles des personnes se trouvant dans le voisinage des typhiques et ayant ainsi la possibilité de s'infecter. Drigalski et Conradi ont trouvé des bacilles typhiques dans les selles, d'aspect absolument normal, de 4 de ces sujets parfaitement sains ou ayant seulement une très légère diarrhée, sans aucun phénomène général. Des personnes bien portantes peuvent donc transmettre et disséminer le contage par leurs selles.

S. Broïdo.

Manuel de bactériologie clinique, par **M. Funck**, 1 vol. in-16 de 239 pages avec 7 planches en couleurs hors texte. 2e édition, Bruxelles, 1903, Lamertin, éditeur.

Ce petit livre méritait le succès dont témoigne sa seconde édition. Il expose avec beaucoup de clarté et de simplicité les notions essentielles que le médecin doit posséder en fait de bactériologie pratique, c'est-à-dire en ce qui concerne la technique microbiologique, l'examen du pus, des fausses membranes, des crachats, des déjections, du sang, des eaux et de l'air. Il se termine par un exposé succinct de nos connaissances actuelles sur l'immunité et l'immunisation.

Des planches en couleurs représentant les microbes pathogènes et leurs réactions biologiques, des tableaux synoptiques résumant la série des bactéries pathogènes le plus habituellement rencontrées dans les affections des divers appareils facilitent la lecture de l'ouvrage.

C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.

15e Année. Juillet 1903. N° 4.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

LES MODIFICATIONS DU BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN

Aptitude du bacille de Koch à se transformer en saprophyte.

PAR

Le Dr Jules AUCLAIR
Médecin des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR J. GRANCHER)

M. J. Ferran, de Barcelone, a le premier montré la possibilité, pour le bacille de Koch, de se développer en culture homogène et avec les aptitudes d'un saprophyte[1]. A différentes reprises, il est revenu sur ce sujet, et publiait récemment, dans la *Revue de médecine*[2] et dans les *Archives générales de médecine*[3], deux importants mémoires où sont consignées toutes ses recherches sur la matière.

La découverte du savant espagnol fut accueillie avec une indifférence mêlée de scepticisme; elle ne méritait, je crois,

1. J. Ferran, Note relative aux aptitudes saprophytes du bacille de la tuberculose, à ses affinités avec le bacille du typhus et le coli-bacille, et aux propriétés immunisantes et thérapeutiques que possède ce bacille, converti en saprophyte (*Soc. de Biol.*, 1897 et *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 11 oct. 1897).
2. J. Ferran, Recherches sur la tuberculose et son bacille (*Revue de méd.*, déc. 1901 et janv. 1902).
3. J. Ferran, Évolution de la tuberculose produite chez les cobayes par le bacille phtisiogène, et sérum antiphymique (*Arch. gén. de méd.*, janv. 1903).

ni l'une ni l'autre; vérifiée, elle introduisait dans les sciences biologiques une notion nouvelle et inattendue, la faculté, pour un microbe pathogène aussi différencié que le bacille de la tuberculose, de se transformer en un germe dépourvu de ses attributs ordinaires et dénué de virulence.

Il faut sans doute rechercher dans l'originalité des faits énoncés par M. Ferran la cause principale du peu d'empressement qu'on mit à vérifier ses assertions. Par tradition, l'esprit humain est routinier, il se complaît dans les sentiers déjà battus, et toute conception nouvelle, surtout si elle heurte de front les idées paraissant les mieux établies, a de grandes chances d'être méconnue.

Le reproche qu'on pourrait peut-être adresser à M. Ferran est d'avoir plutôt énoncé des résultats qu'indiqué la voie à suivre pour y arriver. La rigueur scientifique eût aimé trouver une étude attentive et poursuivie pas à pas des caractères du nouveau bacille, la description méthodique des différentes étapes de sa transformation; et cette lacune dans son œuvre, pleine d'intérêt et originale au premier chef, a pu diminuer le crédit qu'il était légitime d'accorder à ces faits nouveaux.

Quelque temps après la publication de M. Ferran, le professeur Arloing, de Lyon, et ses élèves consacraient aux cultures homogènes du bacille de Koch plusieurs mémoires intéressants [1]. Mais le point de vue auquel se plaçaient ces savants expérimentateurs était un peu différent de celui envisagé par le bactériologiste espagnol; ils ont surtout étudié, à l'aide de ces cultures, les propriétés agglutinantes de certains sérums ou liquides pathologiques, et nulle part, on ne trouve nettement formulé qu'ils aient vérifié les affirmations du médecin de Barcelone.

Dans une revue critique de MM. Ramond et Ravaut [2]

1. Arloing, Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose homogène, en milieu liquide, et sur une variété mobile de ce bacille (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 9 mai 1899); — Arloing et P. Courmont, *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, n° I, p. 82 (1900); — *XIII° Congrès méd. de Paris*, 1900; — *Arch. de méd. expérim.*, déc. 1900 et *Gaz. des Hôp.*, 1er déc. 1900.

2. F. Ramond et P. Ravaut, Les bacilles pseudo-tuberculeux (in *Progrès méd.*, 1er déc. 1900).

concernant les bacilles pseudo-tuberculeux, ces auteurs, après avoir rappelé le travail de M. Ferran sur les aptitudes saprophytiques du bacille tuberculeux, font remarquer qu'aucune expérience de contrôle n'a été publiée depuis le mémoire de ce savant, et ils ajoutent : « Pour notre part, il nous a été impossible, dans le laboratoire du professeur Chantemesse, de reproduire la forme saprophytique du bacille de Koch, tout en nous conformant scrupuleusement à la technique indiquée par l'auteur ».

J'avais suivi pour ma part, et avec une vive attention, les premiers résultats énoncés par M. Ferran; dès le mois d'octobre 1898, en me conformant à sa technique, au moins dans les grandes lignes, j'ai pu reproduire plusieurs fois les faits qu'il avait avancés. Je possède, depuis cette époque, deux échantillons de bacilles tuberculeux humains transformés par moi en saprophytes. Par réensemencements successifs, ils se sont reproduits depuis, d'une façon constante, et toujours avec les mêmes caractères. Je vais exposer ici la technique qui m'a servi pour arriver à cette transformation, les caractères de ces nouvelles cultures, les attributs morphologiques, les réactions colorantes, les effets de l'inoculation aux animaux de ces bacilles de Koch transformés, et aussi l'étude de quelques-uns de leurs poisons. Pour laisser à ce travail toute son originalité, je glisserai souvent sur certains détails déjà bien indiqués par M. Ferran. Par plus d'un point, mes recherches ne sont que la confirmation des siennes; par d'autres, elles les complètent, et c'est à l'exposition de ces faits nouveaux que s'attardera surtout cette étude.

I. — TECHNIQUE EMPLOYÉE POUR L'OBTENTION DE CULTURES HOMOGÈNES

Il n'est peut-être pas sans intérêt de rappeler ici qu'un des meilleurs procédés pour obtenir de belles cultures de tuberculose humaine, en milieu liquide, est de semer le bacille de Koch sur bouillon de bœuf et de pomme de terre additionné de sel marin, de peptone, de sucre et de glycérine,

dans les proportions connues. Si prenant un fragment d'une culture pure de tuberculose humaine on l'écrase contre la paroi interne d'un tube à essai contenant un semblable bouillon stérilisé, qu'on mélange aussi intimement que possible bouillon et bacille, par l'agitation répétée une ou deux fois chaque jour, et qu'on mette à l'étuve à 38°-40°, voici ce que l'on observe : tout d'abord, et pendant les premiers jours, les modifications subies par le bacille de Koch paraissent sans grande importance. Les microbes ensemencés ne se multiplient pas, les fragments restent durs, résistants. Du huitième au douzième jour, les agrégats des bacilles, qui gardaient dans les cultures une apparence de sécheresse, deviennent plus humides, ils s'étirent, et des parties ensemencées partent des filaments qui strient le bouillon quand on l'agite. Après quelques heures de repos, toutes les parties solides de la culture tombent d'ailleurs au fond du tube, et le bouillon qui surnage reste clair. Si l'expérience a porté sur un certain nombre de tubes, on en voit parmi eux qui gardent indéfiniment ce dernier aspect, d'autres au contraire vers le vingtième jour, subissent des modifications bien plus profondes. Ce sont ceux-là que l'étude doit retenir, car ils vont devenir l'origine de cultures de bacilles tuberculeux homogènes. Dans ces tubes, le bouillon qui, au repos, était au début tout à fait clair, devient par la suite et peu à peu légèrement louche. Du fait de légères secousses imprimées à ces tubes, des ondes se produisent dans le liquide donnant lieu à un moirage fort élégant.

La transformation du bacille de Koch en un microbe se développant en culture homogène est désormais un fait accompli, et il suffira d'ensemencer quelques gouttes de cette première culture dans un tube de bouillon analogue, pour voir se reproduire une culture semblable à la culture d'origine. A cette période toutefois, la vitalité du bacille homogène est encore bien délicate, et il m'est arrivé plusieurs fois d'échouer dans une tentative de réensemencement. Tant que le nouveau microbe n'est pas acclimaté au bouillon de culture par excellence de ses ancêtres, il semble garder une grande fragilité. Mais l'accoutumance définitive

une fois faite, les cultures sont faciles à obtenir, et cela sur des milieux de plus en plus pauvres en glycérine et en sucre, et même entièrement dépourvus de ces deux substances.

La technique que je viens d'exposer est, à peu de chose près, celle déjà décrite par M. J. Ferran. Elle en diffère surtout par le point de départ. M. Ferran se sert, dès le début, de milieux de plus en plus pauvres en sucre et en glycérine ; je n'ai au contraire diminué, puis supprimé ces deux substances que quand la transformation du bacille de Koch en saprophyte était déjà complète.

Je vais maintenant étudier les caractères de ce nouveau microbe, en culture sur bouillon et sur milieux solides : agar, pomme de terre et gélatine.

II. — CULTURES SUR DIFFÉRENTS MILIEUX

Cultures en bouillon. — Les premiers échantillons du nouveau bacille une fois obtenus suivant la méthode que je viens d'exposer, on se sert, pour le cultiver en série, d'un bouillon de bœuf ordinaire contenant 1 p. 100 de peptone et 0gr,50 p. 100 de sel marin. L'ensemencement doit être pratiqué à l'aide d'une pipette stérilisée. Il ne faut pas craindre de mettre plusieurs gouttes du bouillon fertile, surtout dans les premiers passages, époque où l'acclimatement n'est pas encore définitivement établi. En ne remplissant pas cette condition, on risquerait de perdre la culture sans retour. Il est, en effet, une remarque que je tiens à faire ici, une fois pour toutes, c'est que le bacille tuberculeux homogène, tout en se développant facilement sur les milieux usuels, garde cependant, de sa première origine, une certaine délicatesse, et, j'ai vu de belles cultures sur bouillon ordinaire se développer lentement, rester maigres, quand on les réensemençait sur un nouveau bouillon contenant pourtant les mêmes substances nutritives que le premier et neutralisé avec les mêmes précautions.

L'ensemencement une fois pratiqué, le tube ou le ballon sont mis à l'étuve à 37°-38°. Dès les 24 premières heures, on voit déjà le bouillon se troubler d'une façon uniforme,

mais il faut en général compter 4 à 5 jours avant que la culture ait atteint son complet développement. A cette date, le bouillon est troublé dans toute sa hauteur, et quand on agite légèrement le tube qui le contient, des ondes se produisent qui donnent à l'ensemble de la culture un aspect moiré tout à fait caractéristique. Je ne saurais mieux comparer ces tubes de bouillon où s'est développé le bacille tuberculeux homogène qu'à un tube d'urine bien filtrée, dans laquelle l'acide acétique et la chaleur ont précipité un léger nuage d'albumine.

L'aspect macroscopique de ces cultures et mieux encore l'examen microscopique montrent que les bacilles sont extrêmement divisés, la plupart même répartis par unités; aussi sont-elles très favorables à l'épreuve de l'agglutination par les sérums ou les humeurs.

Il peut arriver cependant que, dans un bouillon ordinaire, le microbe se développe en formant des amas plus ou moins volumineux; mais c'est là en général l'exception, et cette particularité se produit surtout quand on ensemence le bacille dans un nouveau milieu de culture auquel il n'est pas acclimaté. Dans les cultures très abondamment développées, il est habituel d'observer à la surface du bouillon un voile plus ou moins épais, de coloration blanchâtre, d'aspect crémeux ; et, si on agite doucement ce bouillon, on voit le voile s'étaler sur la paroi du verre, en formant des stries très élégantes. Qnand la culture a vieilli et est restée au repos absolu, beaucoup de germes tombent au fond du tube de culture, formant une poudre blanchâtre ou blanc jaunâtre, qui, par l'agitation, s'étire d'abord en filaments, puis se répand d'une manière uniforme dans le liquide.

Un détail qui montre combien le bacille tuberculeux homogène est aérobie, c'est que dans les 24 ou 48 heures qui suivent l'ensemencement d'un tube de bouillon, on constate un anneau où le bacille s'est plus activement développé ; cet anneau occupe en hauteur le premier centimètre, à partir de la surface du bouillon.

Tout ce que je viens de dire des cultures en bouillon du bacille tuberculeux homogène s'applique aux cultures faites

à l'étuve entre 37° et 38°. Mais, ainsi que M. J. Ferran l'a montré, le développement du microbe peut s'effectuer à la température ordinaire du laboratoire, entre 15° et 18°; dans ces conditions toutefois, la culture se fait plus lentement.

Il est une autre remarque que nous devons à J. Ferran : c'est la grande ressemblance qui existe entre les cultures du bacille tuberculeux homogène et celles du microbe de la fièvre typhoïde. Cette ressemblance est parfois si parfaite que lorsque l'on place côte à côte les cultures en bouillon de ces deux microbes, il est impossible, même à un œil exercé, de ne pas les confondre, surtout dans les premiers jours de leur développement.

Cultures en milieux solides. Cultures sur agar. — Je pourrais répéter, à propos des cultures sur agar, ce que j'ai dit des cultures en bouillon : tant que l'acclimatement ne s'est pas produit, le développement du nouveau microbe ne s'effectue pas ou se fait mal. Mais la première culture une fois obtenue, tous les ensemencements qui en partent sont fructueux.

L'agar que j'ai employé avait été préparé avec du bouillon ordinaire (bouillon de bœuf additionné de peptone et de sel marin, dans les proportions connues), ou avec du bouillon de bœuf et de pomme de terre, auquel on ajoute du sel marin, de la peptone, du sucre et de la glycérine, dans les proportions indiquées par MM. Roux et Nocard. Sur ces différents milieux, les cultures ont un aspect blanc grisâtre, vernissé. Leur consistance est molle, et quand on les saisit avec le fil de platine, elles se laissent légèrement étirer. Là encore, leur développement se fait mieux à l'étuve, autour de 38°; mais on peut obtenir des cultures, un peu plus lentement, il est vrai, à la température du laboratoire.

Cultures sur pomme de terre. — On éprouve quelque difficulté à acclimater les bacilles tuberculeux homogènes sur pomme de terre simple ou glycérinée.

Au début de mes recherches, j'ai pu ensemencer une grande masse de bacilles provenant d'une culture en bouillon ou sur agar, sans qu'il se produise de végétation. A la

longue, et, semble-t-il, quand le bacille a subi un grand nombre de passages, en tubes de bouillon ou d'agar, l'accoutumance sur pomme de terre peut s'effectuer. Sur les premiers tubes, la culture est toujours discrète ; dans la suite, elle devient plus abondante. Après quatre à cinq jours d'ensemencement, on la voit se développer sous forme d'un enduit d'abord blanc, puis blanc brunâtre, d'aspect brillant et vernissé.

Cultures sur gélatine. — Le bacille tuberculeux homogène se développe bien sur gélatine, que l'ensemencement ait été fait en strie ou par piqûre. La température d'incubation étant ici forcément peu élevée (19° à 23° à l'étuve, 15° à 18°, dans le laboratoire), la culture s'effectue moins rapidement que sur bouillon ou sur agar mis à l'étuve à 38° ; elle demande quatre à cinq jours avant de devenir manifeste.

En strie, la surface extérieure de la culture présente une coloration blanc bleuâtre et un aspect vernissé. Au niveau de sa face profonde, on voit partir de petites houppes soyeuses qui s'enfoncent plus ou moins dans la gélatine jusqu'à une distance de plusieurs millimètres.

En piqûre, se voient à la surface de la gélatine deux zones : l'une centrale, jaunâtre, d'aspect vernissé, irrégulière dans ses contours ; l'autre périphérique, plus étendue, blanc bleuâtre, d'aspect porcelainé, à contours également irréguliers. Dans la profondeur du tube, la culture devient de plus en plus discrète ; les houppes nombreuses et fines qui partent de la traînée principale forment par leurs ramifications comme une fine dentelle percée de trous multiples et légers. On dirait d'une feuille qui n'aurait gardé que ses mille nervures avec les légers orifices qu'elles circonscrivent. Au fond du tube, se voient quelques rares colonies erratiques, de coloration blanchâtre, de forme arrondie et du volume d'une pointe d'épingle.

Le bacille tuberculeux homogène liquéfie la gélatine, mais la liquéfaction est lente à se produire. Aussi ce dernier caractère pourrait-il facilement passer inaperçu, si on n'avait soin de garder les cultures pendant un certain temps.

J'ai le souvenir de plusieurs tubes de gélatine ensemencés

le 23 mai 1901 et qui avaient donné, dans les délais ordinaires, de superbes cultures. Ce fut seulement le 1[er] juillet, c'est-à-dire près de six semaines après l'ensemencement, que je vis la gélatine se liquéfier tout autour de la culture.

Dans son mémoire sur le bacille tuberculeux converti en saprophyte, M. J. Ferran assigne à ce nouveau microbe le caractère de ne point liquéfier la gélatine. Ce résultat est en opposition avec ceux que j'ai observés moi-même. Peut-être les tubes de gélatine ensemencés par M. Ferran n'ont-ils pas été gardés suffisamment longtemps; mais les détails à ce sujet manquent dans l'exposé qu'il a fait de cette question.

Il est un point sur lequel je tiens à insister, en terminant ce chapitre, c'est que, quels que soient les milieux sur lesquels on le cultive, le bacille tuberculeux une fois transformé en saprophyte garde indéfiniment ses mêmes caractères. Transporté de l'agar, de la pomme de terre ou de la gélatine sur bouillon ou *vice versa*, il revêt indéfiniment les différents aspects que j'ai décrits plus haut.

Quelques caractères des cultures du bacille tuberculeux homogène. — Quand on ensemence avec du bacille tuberculeux homogène du bouillon contenant 1 p. 100 de lactose et coloré en violet améthyste par la teinture de tournesol, on voit dans les trois à quatre jours qui suivent, quelquefois même plus tôt, le milieu prendre une teinte franchement rouge. Un élégant moyen de déceler cette réaction consiste à ensemencer le bacille homogène sur agar lactosé et teinté par le tournesol. Deux à trois jours après l'ensemencement, on voit l'agar entourant la strie microbienne prendre une teinte rouge, tandis que le reste du milieu reste violet. Progressivement la matière qui fait fermenter la lactose diffuse dans toute l'étendue de l'agar, et celui-ci prend une teinte rose dans sa totalité.

Le bacille tuberculeux homogène est strictement aérobie. Déjà le voile qu'il forme à la surface du bouillon, sa culture bien plus abondante dans la zone qui avoisine cette surface, quand on laisse au repos complet les tubes ensemencés, le faisaient prévoir; mais on en donne une démonstration plus

évidente encore, en cherchant à obtenir des cultures, en agar profond, par la méthode de Liborius-Veillon. Dans les trois ou quatre jours qui suivent l'ensemencement, on aperçoit de nombreuses colonies dans la zone superficielle de l'agar, sur une hauteur d'environ 1 à 2 millimètres; plus profondément, l'agar reste indemne de toute culture. Ce résultat est en désaccord avec celui publié par M. J. Ferran, d'après lequel le bacille tuberculeux saprophyte est à la fois aérobie et anaérobie.

III. — CARACTÈRES MICROSCOPIQUES DU BACILLE TUBERCULEUX HOMOGÈNE. — SES RÉACTIONS COLORANTES

Nous venons de voir que les cultures du bacille tuberculeux homogène étaient très différentes des cultures de son ancêtre, le bacille de Koch. Les caractères microscopiques qui distinguent ces deux éléments microbiens ne sont pas moins tranchés.

En culture sur bouillon, les bacilles présentent des dimensions variables; mais les éléments sont plus longs et plus larges que les bacilles tuberculeux ordinaires. Parfois un ou plusieurs articles placés bout à bout forment des chaînettes à la façon de certains strepto-bacilles.

Ces microbes sont mobiles, et quand on les examine en goutte suspendue, on les voit s'agiter dans tous les sens et progresser dans le liquide à l'aide de mouvements d'ondulation parfois fort rapides.

La plupart des micro-organismes sont isolés, unité par unité, dans le milieu de culture; plus rarement ils forment de légers amas; aussi ces cultures sont-elles d'un emploi commode pour la recherche du phénomène de l'agglutination.

Sur agar, les bacilles sont très allongés et bien plus minces que sur bouillon; ils forment des filaments dont la longueur peut atteindre dix à quinze fois celle du bacille de Koch.

Quel que soit le milieu de culture où ils se sont développés: bouillon, agar, pomme de terre ou gélatine, ces

bacilles colorés par le liquide de Ziehl, le réactif d'Ehrlich à froid ou à chaud, et traités ensuite par l'acide azotique au 1/3, se décolorent tout à fait; ils se teintent au contraire très rapidement dans un bain d'une solution aqueuse de violet de gentiane, de bleu de méthylène ou de thionine. En résumé, le bacille modifié a acquis la propriété de se colorer par les méthodes usuelles, mais il n'a plus, comme son ancêtre, la faculté de retenir fortement les matières colorantes et de résister à l'action des acides. Il est légitime de penser que ces nouveaux attributs lui viennent, en majeure partie du moins, de la perte des substances grasses qui entourent le bacille de Koch. Quand nous étudierons, un peu plus loin, les poisons adhérents du bacille homogène, nous verrons les arguments qui militent en faveur de cette hypothèse.

Le bacille tuberculeux homogène possède des cils longs et nombreux; par leur enchevêtrement autour de l'élément microbien, ces derniers forment un lacis souvent inextricable.

Traité par la méthode de Gram, il ne se comporte pas toujours de la même façon, dans ses réactions colorantes, et cela, sans que j'aie pu saisir les causes de cette différence. Tantôt, en effet, les bacilles restent colorés, tantôt, au contraire, ils se décolorent entièrement.

Avant de clore ce chapitre des réactions colorantes de ce nouveau microbe, je dois insister sur les caractères que l'on observe, quand on fait des préparations microscopiques, au moment où les bacilles de Koch commencent à se transformer en saprophytes. La préparation étant colorée par le Ziehl et traitée par l'acide azotique au tiers, puis lavée à l'eau et plongée dans un bain aqueux de violet de gentiane, on voit, sur le champ du microscope, des amas de bacilles enchevêtrés et revêtant deux types distincts; les uns sont colorés en rouge et ont tous les attributs du bacille de Koch; les autres, colorés en violet, sont plus longs et plus larges que les bacilles tuberculeux ordinaires. Parmi ces derniers, il en est dont les éléments juxtaposés bout à bout forment de véritables chaînettes. Les microbes qui, dans la prépara-

tion, sont colorés en violet représentent les nouveaux bacilles homogènes. Il arrive même de saisir, pour ainsi dire sur le fait, la transformation du bacille de Koch en saprophyte : dans ce cas, le même micro-organisme peut être coloré en violet par une extrémité, tandis que par l'autre, ou dans une certaine partie de son étendue, il a gardé la coloration rouge caractéristique. Cette image nous donne la preuve péremptoire de la transformation du bacille de Koch en bacille tuberculeux homogène tel que je viens de le décrire.

IV. — INOCULATION AUX ANIMAUX DU BACILLE HOMOGÈNE

Inoculé aux animaux : cobayes ou lapins, le bacille tuberculeux homogène que je possède a perdu toute virulence, et cela quelle que soit la voie d'introduction employée : tissu cellulaire sous-cutané, péritoine, sang, trachée. J'ai pu inoculer à des animaux, et à différentes reprises, 4 à 6 centimètres cubes de culture en bouillon de bacilles homogènes, sans qu'ils ressentent aucun effet, pour ce qui a trait à l'infection générale tout au moins. A la suite de fortes inoculations dans le tissu cellulaire du cobaye ou du lapin, on voit dans les premières heures qui suivent l'introduction du bacille une tuméfaction se produire, pour disparaître quelques jours plus tard sans laisser de traces. Si on emploie la voie intra-trachéale, on observe des résultats identiques. Des lapins inoculés dans la trachée à différentes reprises avec 8 à 10 centimètres cubes de culture en bouillon et sacrifiés de 4 à 6 jours après la dernière inoculation ont présenté, à l'autopsie, un poumon tout à fait normal. Cet organe ensemencé d'une façon aseptique, sur plusieurs tubes d'agar, n'a donné lieu à aucune végétation. Il faut en conclure que les tissus se débarrassent très vite du nouveau bacille.

Je dois signaler les modifications qui surviennent dans l'état général des animaux quand ils ont été soumis à des inoculations répétées et à une assez grande distance les unes des autres. Après une période de plusieurs mois, ces animaux maigrissent, se cachectisent et meurent; mais l'autopsie, faite avec soin, ne révèle rien d'anormal, soit du côté des

ganglions, de la rate et du foie, soit du côté des autres organes. D'où cette conclusion que si le bacille tuberculeux saprophyte paraît avoir perdu sa virulence, *son infectiosité*, il recèle cependant des produits toxiques. Dans un autre ordre d'idées, pareil fait se constate chez les gallinacés en général, la poule et le pigeon en particulier, à la suite de l'inoculation du bacille tuberculeux humain. Ces animaux succombent après l'injection de doses répétées; ils meurent en proie à une grande cachexie, mais sans lésions tuberculeuses.

Pour en revenir au bacille tuberculeux homogène, j'ai essayé par différents artifices de relever la virulence de ce microbe ainsi transformé (culture en sac de collodion dans le péritoine du cobaye ou du lapin, culture sur milieux additionnés de matières grasses, notamment de monobutyrine à 1 p. 100); jusqu'ici, je ne suis point parvenu à refaire avec le bacille homogène le bacille tuberculeux ancestral, le bacille de Koch. De nouvelles tentatives seront peut-être plus fructueuses.

Nous nous trouvons donc en présence d'un microbe profondément modifié, d'une race nouvelle de bacilles tuberculeux adaptés à la vie saprophytique et ayant perdu la faculté de vivre en parasites. C'est là un des plus beaux exemples de l'atténuation d'un virus, suivant la conception et la définition de Pasteur.

Il n'est pas sans intérêt de rapprocher le fait que je viens de signaler : l'impossibilité de faire récupérer au bacille homogène la virulence de son ancêtre, des résultats différents obtenus par J. Ferran. Cet expérimentateur a non seulement pu transformer le bacille de Koch en saprophyte, mais il a vu ce saprophyte, placé dans certaines conditions, se convertir en bacille de Koch.

On voit que, si j'ai réussi à vérifier la première partie du problème, j'ai jusqu'ici complètement échoué en ce qui concerne la seconde. Faut-il forcément en conclure que les échantillons de bacilles homogènes que je possède sont tout à fait différents de ceux obtenus par le médecin de Barcelone? Je ne le pense pas. Peut-être ai-je seulement poussé plus loin leur transformation; peut-être leurs aptitudes

saprophytiques sont-elles plus solidement fixées. Et, ce qui donne quelque crédit à cette matière de voir, c'est la remarque faite par M. J. Ferran lui-même, qui a écrit que l'on redonnait d'autant plus difficilement sa virulence au bacille homogène, qu'on le cultivait depuis plus longtemps sous cette nouvelle forme.

V. — LES POISONS DU BACILLE TUBERCULEUX HOMOGÈNE

Les poisons du bacille tuberculeux humain sont nombreux et complexes, mais on peut les ramener tous à deux grandes classes : ceux qui sont solubles dans le milieu de culture et ceux qui restent adhérents au corps des bacilles. Les poisons diffusibles sont contenus en partie dans la première tuberculine de Koch, qui, comme on le sait, représente les toxines du bacille tuberculeux, solubles dans un bouillon contenant 50 p. 100 de glycérine. Les poisons adhérents aux corps microbiens ont été le sujet d'une étude que je poursuis depuis plusieurs années. Leur mode d'isolement consiste à faire agir l'éther ou le chloroforme sur les corps microbiens préalablement tués par la chaleur. J'ai démontré ailleurs[1] que ces poisons dont l'action s'exerce surtout localement étaient capables de produire toutes les lésions anatomiques du bacille de Koch : la *suppuration*, l'*hépatisation*, la *caséification*, la *sclérose*. Des injections répétées aux animaux ont établi que l'extrait éthéré du bacille tuberculeux humain était l'agent de la *caséification*, de la pneumonie caséeuse, tandis que l'extrait chloroformé engendrait la *sclérose*, la phtisie fibreuse. Depuis que ces résultats ont été publiés, plusieurs travaux, dus à des expérimentateurs divers, sont venus confirmer les faits que j'avais énoncés[2].

1. J. Auclair, Les poisons du bacille tuberculeux humain (*Thèse inaugurale*, 1897) ; — La dégénérescence caséeuse (*Rev. de la tuberculose*, juillet 1898) ; — Recherches sur la pneumonie tuberculeuse (*Arch. de méd. expérim.*, mai 1899) ; — La sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse (*Arch. de méd. expérim.*, mars 1900).

2. P. Armand-Delille, *Bull. de la Soc. de Biol.*, 25 oct. et 27 déc. 1901 ; — *Arch. de méd. expérim.*, mai 1902, et *Revue neurologique*, 15 juillet 1902 ; — Oppenheim et Lœper, Insuffisance surrénale chronique expérimentale par injections intra-capsulaires des poisons du bacille tuberculeux humain d'Auclair (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 13 mars 1903).

Cette digression sur les poisons du bacille tuberculeux humain sert tout naturellement d'introduction à l'étude des poisons du bacille tuberculeux homogène ; à ce titre, elle m'a paru légitime, elle fera mieux ressortir les ressemblances et les différences que présentent les toxines de ces deux microbes.

Quand on injecte à des cobayes tuberculeux les produits du bacille homogène, solubles dans le bouillon de culture, les animaux supportent bien ces injections ; leur température peut s'élever dans les 24 heures de 1° et plus, mais la mort ne survient pas plus vite que chez des témoins tuberculisés dans les mêmes conditions. Si, en même temps, on injecte à d'autres animaux tuberculeux une quantité égale de bouillon vierge de tout ensemencement et analogue comme composition au bouillon où a végété le bacille tuberculeux saprophyte, la température s'élève aussi chez ces derniers, et d'un chiffre sensiblement égal. La conclusion qui se dégage de ces expériences est qu'il ne paraît pas exister dans les produits solubles du bacille homogène de substance pyrétogène pour les animaux tuberculeux, non plus que des poisons capables de précipiter la mort. Il y a donc une grande différence d'action entre les poisons diffusibles du bacille homogène et ceux de son ancêtre le bacille de Koch.

En est-il de même des poisons adhérents ? C'est ce que va nous apprendre l'exposé des résultats suivants. Faisons agir séparément l'éther et le chloroforme, sur des bacilles tuberculeux homogènes séparés par filtration de leur bouillon de culture, nous obtiendrons deux extraits respectivement très analogues d'aspect et de coloration aux extraits éthéré et chloroformé du bacille de Koch, mais en quantité beaucoup moins abondante. En ce qui concerne l'extrait chloroformé du bacille tuberculeux saprophyte, notamment, il faut faire agir le chloroforme sur les bacilles de trente à quarante ballons de culture pour en obtenir quelques centigrammes.

Ces deux extraits éthéré et chloroformé ont un caractère qui les rapproche des extraits préparés d'une facon ana-

logue avec le bacille de Koch; colorés par le liquide de Ziehl ou le violet de gentiane aniliné et traités ensuite par l'acide azotique au 1/3, ils gardent leur coloration, même si l'on prolonge l'action de l'acide.

Comment concilier ce dernier résultat avec le fait déjà signalé que le bacille homogène ne prend pas la réaction d'Ehrlich? De la façon suivante, je crois. La matière grasse ou cireuse, qui entoure le bacille de Koch et qui est la cause de sa réaction colorante spécifique, est chez le bacille homogène extrêmement discrète. En vertu de sa faible épaisseur, elle laisse facilement passer la matière colorante; de là, l'explication que le bacille tuberculeux homogène se teinte facilement par les colorants usuels; mais, aussi, elle n'oppose qu'une faible barrière à l'action des acides, et il devient facile de comprendre pourquoi ce même micro-organisme ne prend pas la réaction d'Ehrlich. Que par un procédé chimique on parvienne à isoler la matière grasse, elle se montrera plus résistante à l'action des acides puisqu'on agira sur des masses plus abondantes.

Après injection sous la peau du lapin des extraits éthéré ou chloroformé du bacille homogène, la réaction est sensiblement la même qu'à la suite de l'introduction de l'éthérine et de la chloroformine humaine, à l'œil nu, tout au moins; mais si l'injection se fait dans des tissus plus différenciés, le poumon, par exemple, en empruntant la voie trachéale, on ne voit survenir ni hépatisation fibrineuse, ni caséification, ni sclérose. Le processus histologique se réduit à une desquamation épithéliale des bronches avec infiltration de rares cellules embryonnaires dans la paroi, à une congestion énorme des capillaires des alvéoles et œdème interstitiel. En de rares endroits se voient quelques nodules embryonnaires; il n'y a nulle part formation de cellules géantes.

Ainsi le bacille tuberculeux homogène, très différent du bacille de Koch par son mode de culture, sa morphologie, ses réactions colorantes et l'inoculation aux animaux, s'en éloigne tout autant par ses produits toxiques, qu'il s'agisse des toxines solubles ou des poisons adhérents aux corps microbiens. Et, devant ces résultats, l'esprit reste confondu des

changements radicaux qui se sont opérés chez le bacille tuberculeux, sous l'influence de simples manipulations physiques.

VI. — CRITIQUE GÉNÉRALE

Mais il est une objection qui vient naturellement à la pensée et qui, pendant longtemps, m'a éloigné de toute publication sur le sujet qui nous occupe.

Puisqu'il m'a été impossible jusqu'ici de faire de la tuberculose par l'inoculation aux animaux du bacille homogène, n'est-on pas en droit de supposer que ce microbe ne dérive pas du bacille de Koch, et qu'il n'est qu'une impureté glissée dans les tubes de culture, à la faveur des manipulations nécessaires à la transformation?

Tout en reconnaissant, *a priori*, l'importance de cette objection et toute la force qu'aurait, pour prouver l'idée que je défends, la possibilité de remonter la virulence du germe, je crois qu'il est un certain nombre d'arguments qui suffisent à eux seuls à démontrer que le bacille homogène est bien le descendant modifié du bacille de Koch.

Tout d'abord, pour l'ensemble des manipulations que j'ai dû pratiquer, afin d'arriver à ce changement radical, je me suis toujours entouré de toutes les garanties désirables. En second lieu, j'ai pu opérer quatre fois cette transformation, en me plaçant dans des conditions identiques, et toujours j'ai obtenu un bacille ayant rigoureusement les mêmes caractères. Si nous nous trouvions en face d'une impureté, d'une contamination accidentelle de culture, comment admettre que cette impureté soit toujours la même, et qui plus est, qu'elle ne ressemble en rien à aucun des microbes ordinaires que la pratique du laboratoire nous apprend vite à reconnaître?

D'autres raisons tirées de la vie même de ce microbe sont encore plus décisives. J'ai déjà longuement insisté sur la fragilité du bacille tuberculeux homogène nouvellement transformé; j'ai montré avec quelle facilité les premières cultures réensemencées restaient stériles, si on ne prenait

soin de semer une quantité considérable de bouillon fertile. Qui ne voudrait reconnaître que ce ne sont point là les caractères d'un germe banal, dont la raison d'être, de se perpétuer, réside précisément dans une adaptation facile à tous les milieux, même quand il y est jeté par unités.

Je pourrais aussi faire valoir la concordance de mes résultats avec ceux auxquels est arrivé Ferran, et ce fait que dans d'autres laboratoires, des savants [1] ont pu modifier le bacille tuberculeux et l'obtenir à des stades intermédiaires entre le bacille de Koch et le bacille homogène que je possède.

Enfin, j'attache une grande importance, pour entraîner la conviction de la réalité de la transformation du bacille de Koch en saprophyte, à ce fait que si on suit attentivement, au microscope, les phases de cette transformation, on peut rencontrer des organismes participant à la fois, par leurs caractères de coloration, du bacille de Koch et du bacille homogène.

Je considère donc comme tout à fait démontrée la possibilité pour le bacille tuberculeux humain de se transformer en saprophyte, et cette démonstration une fois admise, il est intéressant de faire remarquer tout ce que peut avoir de fécond, tant au point de vue de la bactériologie générale qu'à celui de la tuberculose en particulier, cette notion nouvelle.

Pour n'envisager que cette dernière maladie, une voie inexplorée jusqu'ici s'ouvre aux chercheurs pour des tentatives de vaccination de la tuberculose. Que deviendront ces tentatives? L'avenir, seul, pourra nous l'apprendre.

A d'autres égards, si, comme le dit Ferran, un microbe identique au bacille tuberculeux homogène existe dans le poumon des tuberculeux précédant même le bacille de Koch; si, avec ce *germe prétuberculeux*, et à l'aide de certains artifices expérimentaux, il est possible de créer des lésions

1. Arloing et Courmont, *loc. cit.*; — Ed. Hawthorn, Cultures homogènes du bacille de la tuberculose en eau peptonée; — De l'apparition de corps sphériques ressemblant à des spores sur le bacille tuberculeux cultivé en eau peptonée; — Cultures sur milieux solides du bacille tuberculeux acclimaté dans l'eau peptonée (*Réunion biol. de Marseille*, 17 mars 1903).

tuberculeuses vraies, qui pourrait nier, ainsi que l'énonçait tout récemment mon éminent maître, M. le prof. J. Grancher[1], que ce bacille, chez l'homme, ne soit capable, dans certaines conditions, de se transformer en bacille de Koch. De ce fait, s'il était bien démontré, le problème de la genèse de la tuberculose si souvent obscur pourrait recevoir une solution nouvelle et bien inattendue. Mais je m'aperçois que je glisse sur un terrain un peu différent de celui sur lequel je me suis placé en écrivant ce travail. Je tiens à m'en tenir uniquement aux faits que j'ai observés et que j'ai pu reproduire.

Je dois cependant dire quelques mots de la conception que se sont faite du bacille de Koch certains esprits, à la suite des travaux publiés par Ferran[2]. On s'est demandé si ce bacille ne serait pas un simple saprophyte. C'est le rajeunissement d'une vieille idée qui pas plus aujourd'hui qu'hier n'a sa raison d'être.

Non, le bacille de Koch n'est pas un saprophyte; il reste toujours la cause incontestable de la tuberculose humaine. Quiconque a sérieusement étudié ce microbe ne peut émettre aucun doute à ce sujet. Mais, à la lumière des recherches de M. Ferran, il est seulement possible de se demander si, à côté du bacille de Koch, il n'existe pas des formes saprophytiques de ce microbe capables, sous certaines influences encore obscures, de se transformer en bacille de la tuberculose. En sorte que pour rester dans le domaine des faits, et en serrant de plus près le problème, il ne faut pas dire : « Le bacille de Koch n'est-il qu'un saprophyte ? » mais bien : la forme saprophytique du bacille tuberculeux homogène n'est-elle qu'un bacille de Koch modifié? ou mieux encore, le bacille de Koch n'est-il pas le bacille homogène transformé, devenu virulent et adapté à une vie parasitaire?

1. J. Grancher, Tuberculose et sanatoriums (*Bull. méd.*, 7 mars 1903).
2. A. Leray, Le bacille de Koch n'est-il qu'un saprophyte ? (*Méd. mod.* n[os] 45 et 46, 1902).

CONCLUSIONS

I. — Il est possible, par certains artifices de culture, et notamment par l'agitation, de transformer le bacille de Koch en un saprophyte.

II. — Ce nouveau bacille pousse en culture homogène, sur les milieux usuels, bouillon, agar, pomme de terre, gélatine, avec une grande rapidité. Il se développe bien à l'étuve, vers 37°; mais aussi, quoique moins rapidement, à la température du laboratoire.

III. — Il est mobile, strictement aérobie, fait fermenter la lactose, liquéfie la gélatine et se colore par les réactifs habituels, mais ne prend pas la réaction d'Ehrlich.

IV. — Inoculé aux animaux, il a perdu sa virulence, *son infectiosité*, tout en gardant une certaine *toxicité*.

V. — Les toxines du bacille tuberculeux homogène, obtenues par les procédés mis en œuvre pour l'obtention des poisons du bacille de Koch, sont tout à fait différentes, comme action, de celles de ce dernier microbe. Avec les extraits éthéré et chloroformé notamment, on ne provoque ni processus pneumonique vrai, ni caséification, ni sclérose.

VI. — Le bacille homogène dérive bien du bacille de Koch : l'acquisition de ce microbe à différentes reprises, en se plaçant dans des conditions semblables et par des manipulations rigoureusement conduites et à l'abri de toute contamination accidentelle; la fragilité de culture au début de sa transformation, et, par-dessus tout, les images de coloration que donnent, à la phase de leur transformation, certains microbes participant à la fois du bacille de Koch et du bacille homogène, ne laissent aucun doute à cet égard.

II

LES DÉCIDUOMES VRAIS

(*Hyperplasies déciduales d'aspect néoplasique*)

PAR

le Dr L. HOCHE et P. BRIQUEL,

Chef des travaux anatomo-pathologiques — Préparateur d'anatomie pathologique

à la Faculté de médecine de Nancy.

(Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique)

Planche VI.

Les déciduomes sont plutôt connus par leur nom que par leur nature.

Klotz, 1887.

I

Le 20 décembre 1901, M. Frühinsholz, chef de clinique obstétricale à la Faculté de Médecine, nous confiait, de la part du Dr Lemaire, de Senones, une tumeur provenant de l'utérus d'une femme ayant accouché 3 jours auparavant d'un enfant vivant au 8e mois. Peu de temps après, le Dr Lemaire nous apporta lui-même les détails de l'observation, que nous rédigeâmes en sa présence.

Mme G..., tisserande, âgée de 41 ans, de taille moyenne, de constitution robuste, quoique travaillant dans une filature depuis l'âge de 8 ans. Mari alcoolique, ne présentant, pas plus que la femme, aucun stigmate de syphilis, aucun symptôme de tuberculose. Réglée à 13 ans, mariée à 22 ans. A eu 6 grossesses. Les 4 premiers enfants sont nés avant terme, vers le 6e mois, et n'ont vécu que 2 jours chacun. A cette

époque, Mme G... travaillait debout de 5 heures du matin jusqu'à 8 ou même 10 heures du soir. Les suites de couches avaient été chaque fois normales.

Le 5e enfant, âgé actuellement de 13 ans, est né à terme en 1888, la mère ayant quitté son travail vers le 5e mois de la gestation. Cette fois, les suites de couches furent particulièrement mauvaises; il y eut rétention du placenta, hémorrhagies répétées, infection puerpérale. La femme resta souffrante pendant plusieurs mois, mais son état de santé redevint bon; elle avait nourri l'enfant jusqu'au 3e mois.

Depuis cette époque, sa santé avait été excellente, la menstruation régulière.

En janvier 1901, 6 jours avant l'époque attendue de ses règles, elle ressentit les symptômes du molimen menstruel, mais ne perdit que quelques gouttes de sang. Au moment même de l'époque, elle fut réglée comme d'habitude. Le même phénomène se reproduisit les mois suivants. Le 17 juin, date présumée des règles, ayant fait des efforts violents pour porter un fagot de bois, elle eut une métrorrhagie très abondante et perdit environ un litre et demi de sang. A cette époque, un médecin appelé constata dans la région sous-ombilicale, au grand étonnement de la malade qui ne l'avait pas remarquée, une tumeur volumineuse, ovoïde, à grand axe oblique de bas en haut et de gauche à droite, la plus grande partie de la tumeur se trouvant à droite de la ligne médiane.

Au toucher, le col était ramolli, de longueur normale; il y avait un écoulement sanguinolent inodore. L'auscultation abdominale, faite à plusieurs reprises, permit de percevoir un souffle utérin intense. Le médecin pensa à la possibilité d'une grossesse et, en l'absence de phénomènes plus graves pour la santé de la femme, resta dans l'expectative. Vers le milieu de septembre, Mme G... sentit des mouvements fœtaux. Au commencement de décembre, le ventre était énorme, les jambes très œdématiées.

L'accouchement eut lieu le 16 décembre. Rupture de la poche des eaux à 5 heures du soir, expulsion de l'enfant à 11 heures et du délivre un quart d'heure après. Le placenta et les membranes étaient complets et normaux.

Malgré cet accouchement le ventre resta volumineux; les douleurs se prolongèrent pendant 2 heures, très violentes, puis diminuèrent peu à peu.

Le 19 décembre au matin, la femme, croyant uriner, expulsa sans souffrance une tumeur pesant environ 40 grammes, de forme allongée, cylindrique, percée en son centre d'une cavité remplie de caillots A l'examen de la malade fait à ce moment, on reconnut, dans la région hypogastrique, l'existence d'une tumeur tellement comparable à un utérus gravide de 6 mois qu'on aurait pu croire à une hypertrophie en masse; tumeur lisse, de forme régulière, un peu allongée, de consi-

stance ferme, remontant de toute une largeur de main au-dessus du pubis et s'engageant à certains moments dans le détroit inférieur. Pas de battements ni de souffle à l'auscultation. Au palper, l'utérus semble se contracter. Au toucher, le col est complètement effacé et fermé, on ne peut sentir la tumeur que dans les culs-de-sac antérieurs et latéraux. Elle se laisse facilement déplacer de bas en haut.

(Pendant les dernières semaines avant l'accouchement, la femme avait senti, à quelques centimètres au-dessus du pubis, un sillon horizontal qui séparait sa tumeur en deux parties.)

L'état général est excellent.

L'enfant est très intéressant à examiner, tant pour l'exacte détermination de son âge que pour les influences exercées sur son développement par la tumeur de voisinage. Très vigoureux, il prend bien le sein. Son poids atteint à peine 900 grammes; il mesure 45 centimètres. Le diamètre bipariétal est de 8 centimètres, l'occipito-mentonnier est de 11 centimètres. Le thorax et les membres sont d'une extrême gracilité. Les cheveux sont nombreux et sur les joues se voit un léger duvet. Les ongles des pieds et des mains sont bien conformés. En un mot, c'est un enfant presque à terme, vivace, mais comme filiforme, d'une maigreur squelettique.

Le 13 janvier 1902, la malade se plaint d'insomnie; elle ressent des douleurs du côté gauche de l'abdomen. On sent toujours nettement la tumeur derrière vers la droite; la femme vaque cependant à ses occupations.

Les quelques semaines suivantes, rien de particulier.

Nous n'avons pas eu d'autres renseignements ultérieurs sur la malade, malgré nos demandes à cet égard; nos recherches d'ailleurs ont été suspendues par la mort de notre ami le Dr Lemaire. Tout récemment (9 février 1903), le Dr E. Humbert, de Senones, a pu voir Mme G... et recueillir à notre intention les quelques renseignements suivants :

« La palpation de l'abdomen révèle dans la fosse iliaque gauche une masse du volume du poing, indolore, dure à la pression et semblant assez mobile.

« L'état de santé de la femme est excellent; elle ne s'est, dit-elle, jamais si bien portée. Aucun symptôme de tumeur maligne. Pas d'hémorrhagies depuis sa dernière grossesse. Bien réglée. Jamais de douleurs abdominales,

« L'enfant, actuellement âgé de 13 mois et demi, est très bien portant; il n'a jamais été malade. Quoique très petit à sa naissance, il semble actuellement peser plus que la moyenne des enfants de son âge. La mère s'est refusée absolument à laisser peser l'enfant : cela porte malheur, d'après elle! »

Description de la tumeur. (Fig. 1.) — Elle mesure 12 centimètres de de long sur 39 millimètres à sa partie la plus large, 23 millimètres à sa

partie moyenne et 18 millimètres à son extrémité; son épaisseur varie, parallèlement à la largeur, de 24 à 11 millimètres.



Fig. 1. — Déciduome vrai.

(Dessin d'après nature; grandeur naturelle.)

Cette tumeur est comparable à un boyau creux, étalé dans son tiers supérieur, complet dans ses 2/3 inférieurs. Sur des sections transversales, on se rend bien compte de cette stucture cavitaire, signalée déjà par le médecin traitant. Dans la partie étalée, nous trouvons des vestiges de caillots (constatés dans la cavité lors de l'expulsion) encore adhérents à la paroi. L'épaisseur de cette dernière atteint de 5 à 12 millimètres.

La coloration assez uniforme est feuille morte; on y distingue quelques stries vasculaires plus visibles, orientées radialement par rapport à la cavité, cette cavité à contenu cruorique n'étant pas régulièrement au centre des coupes transversales pratiquées à différentes hauteurs.

La surface extérieure est irrégulière, dépolie, granuleuse ou mamelonnée. L'aspect est déchiqueté, frangé au tiers et à l'extrémité supérieure, où la paroi, semblant violemment déchirée, est hérissée de fines élevures ou de courts filaments.

L'extrémité supérieure[1] est largement béante, sa cavité évasée ayant jusqu'à 27 millimètres pour devenir, à l'union du premier tiers avec le tiers moyen, un canal étroit marqué par le sang qu'il renferme et d'une largeur de 2 à 6 millimètres.

A première vue, l'extrémité inférieure semble fermée à cause du recroquevillement des parois; mais, à un examen attentif, la cavité fissuraire existe encore, vide de sang à ce niveau.

1. Cette distinction d'extrémité supérieure et d'extrémité inférieure n'a de signification qu'au point de vue descriptif, « l'extrémité supérieure » correspondant à la partie proximale, « l'inférieure » à la partie distale de la tumeur par rapport à l'œuf, comme nous le verrons plus loin.

Nous n'avons pu apprécier exactement la consistance de la tumeur a l'état frais, mais la pièce, déjà fixée dans l'alcool depuis 24 heures, n'avait acquis qu'une fermeté relative, comparable, par exemple, à celle d'un fragment d'encéphale conservé dans les mêmes conditions.

Étude microscopique. — Des fragments de tissus ont été prélevés à différentes hauteurs de la pièce, soit en sens transversal, soit en sens longitudinal et ont subi les opérations nécessaires pour être colorés en coupe mince et examinés au microscope. L'inclusion à la paraffine a été utilisée, et les coupes, faites à une épaisseur de 3 à 6 μ avec le

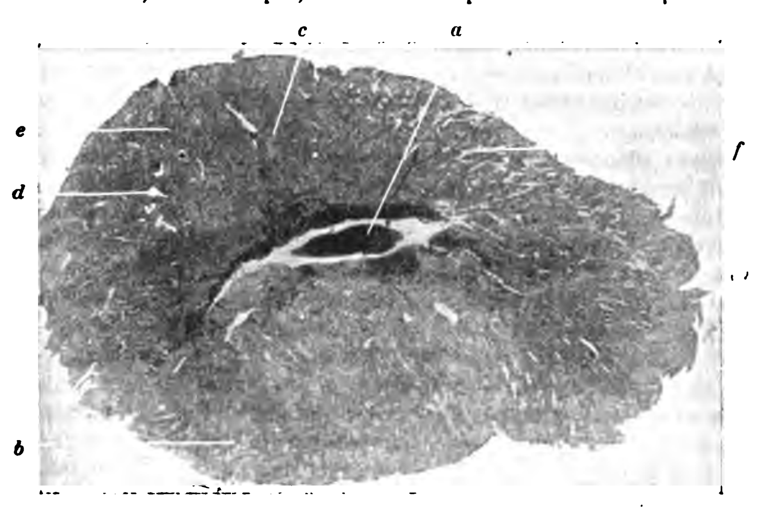


Fig. 2. — Photogr. op. Zeiss; grossissement 5.

a, Caillot. — *b*. Parties œdémateuses. — *c*. Parties compactes. — *d*. Capillaires dilatés. *e*. Vaisseaux. — *f*. Fissure.

microtome de Minot, ont été colorées par l'hématoxyline éosique, par la méthode de Van Gieson et celle de Heidenhain.

Notre description portera surtout sur des coupes colorées par la la méthode de Van Gieson, à cause de la différenciation plus nette qu'elle permet de faire des éléments histologiques.

Une coupe transversale de la région moyenne permet d'avoir une idée générale de la structure de la tumeur. La figure 2, faite à un très faible grossissement (5 diamètres), en représente l'ensemble.

On distingue, presque au milieu de la section ovalaire de la tumeur, une masse noirâtre (caillot) fissurée dans sa masse et décollée des parties voisines sur 1/3 de son pourtour. Le tissu environnant est constitué par une masse de coloration moins foncée et sillonné de nombreuses fissures. La raison d'être de ces marbrures tient, comme nous le verrons, à ce que le tissu des parties claires est dissocié par un liquide d'œdème,

tandis que, dans les parties plus foncées, les éléments sont accolés les uns aux autres et donnent un aspect plus homogène.

Les fissures sont orientées généralement de la périphérie au centre, plus nombreuses et plus larges dans les couches externes, à peine visibles vers les parties centrales où en quelques points le tissu paraît compact et comme homogène. Parmi elles, les plus nombreuses sont fusiformes, ramifiées, anastomosées les unes avec les autres, paraissent vides de tout contenu et n'ont pas de parois nettement différenciées. D'autres, au contraire, bordées par un tissu plus coloré, avec un contenu prenant diversement la coloration, se présentent sous des aspects moins fissuraires : ce sont des sections de vaisseaux sous différentes incidences.

A considérer la coupe à ce grossissement, on s'aperçoit déjà, de par le contour irrégulier et déchiqueté, qu'il n'existe pas de membrane extérieure.

Nous allons examiner séparément, à de plus forts grossissements, les diverses parties constituantes : après avoir étudié le tissu même de la tumeur, disposé soit en masses compactes, soit en travées plus ou moins larges, nous examinerons les lacunes. Elles sont de triple nature : vasculaires avec paroi véritable, ou avec un simple barrière endothéliale; glandulaires; lymphatiques. Nous nous arrêterons ensuite à l'analyse des régions périphériques et, enfin, à celle des portions centrales, où le tissu présente des phénomènes de dégénération.

A) *Travées de tissu.* — Autour des espaces lacunaires et vasculaires existe un tissu dont l'aspect et la constitution diffèrent suivant que l'on considère les parties périphériques claires (fig. 1, pl. VI, Gross, 27), parties moins colorées et les portions plus foncées (fig. 2, pl. VI, Gross, 90).

Parties claires. — Cellules fusiformes, étoilées, ovalaires, fin réseau fibrillaire dépendant directement d'elles, cellules lymphoïdes, tels en sont les éléments constitutifs (fig. 3, Gross, 133). Les cellules fusiformes sont ici les plus nombreuses; leurs rapports les unes avec les autres sont d'autant plus faciles à étudier qu'elles sont dissociées par un liquide d'œdème (et qu'ainsi sont, pour ainsi dire, réalisées les conditions favorables d'un œdème expérimental). On ne trouve plus entre ces cellules que de rares granulations punctiformes dues à l'action coagulante partielle de l'alcool fixateur sur ce liquide interstitiel. Mais les éléments figurés de ce liquide restent bien évidents — lymphocytes pour la plupart — assez nombreux, nettement arrondis, à noyaux bien colorés, irrégulièrement disséminés ou parfois assez rapprochés pour former de véritables foyers d'infiltration.

Les cellules fondamentales du tissu se présentent sous tous les aspects depuis l'état fusiforme jusqu'à celui d'éléments ovoïdes :

Cellules *fusiformes* (fig. 3, pl. VI) : très fines, parallèles et associées entre elles de façon à former un réseau à mailles allongées, ces cellules en tout semblables aux éléments fixes du tissu conjonctif possèdent un

noyau chromatophile de forme adaptée. Leur protoplasma coloré en brun rouge (méthode Van Gieson) enveloppe complètement le noyau et forme à ses deux extrémités des prolongements effilés à une ou plusieurs pointes qui se résolvent en certains endroits en fins filaments mélangés les uns aux autres, formant une trame fibrillaire. De tels prolongements filamenteux s'observent non seulement aux extrémités, mais sur d'autres points du corps cellulaire. De telle sorte que l'on peut rencontrer (fig. 3, pl. VI, *b*) des éléments *étoilés* avec des prolongements en petit nombre variable. Ces cellules ont un protoplasma plus abondant que celui des précédentes, un noyau légèrement plus gros, en quelque sorte plus spongieux, moins chromatophile. A côté de ces éléments étoilés qui se rattachent d'une façon évidente, comme les fusiformes, au tissu conjonctif, il en est d'autres, plus volumineux, à contour *légèrement irrégulier ou même ovoïde* (fig. 3, pl. VI, *c*), à noyau volumineux peu colorable, spongieux, à protoplasma abondant, creusé de vacuoles.

C'est l'atrophie, la transformation graduelle et régressive de ces éléments surpris à ces différents stades, qui se manifeste par ces formes apparemment distinctes, mais en réalité réductibles, de par tous leurs termes de transition, à la seule cellule conjonctive.

Notons en passant qu'au pourtour de parois vasculaires nettement fibreuses, ces éléments se confondent insensiblement avec les cellules fixes de ces parois (fig. 4, pl. VI).

Couche plus compacte (fig. 4, pl. VI). — Ici, la plupart des cellules sont ovoïdes ou irrégulièrement polyédriques, vaguement étoilées. Elles sont plongées dans une substance presque homogène, très vaguement fibrillaire, que le réactif de Van Gieson teinte légèrement en rose. En recherchant les relations de cette substance qui environne les cellules avec les éléments voisins, on voit que c'est une dépendance du tissu conjonctif fibrillaire (fig. 4, *t*) de la paroi des vaisseaux (fig. 4, *v*). Les cellules ovoïdes, qui sont les plus volumineuses, présentent des dimensions de 25 à 39 μ, leurs noyaux de 12 à 15 μ. Quant aux cellules polyédriques ou un peu fusiformes, il est superflu de les mesurer, leur volume réel correspondant généralement à celui des éléments ovoïdes.

Les caractères du protoplasma et des noyaux sont sensiblement les mêmes. Le protoplasma est le plus souvent fortement teinté en jaune brunâtre ou en brun foncé, et, fait curieux, les portions périphériques de ces cellules, en contact ou même semblant se résoudre en des fibrilles conjonctives, sont légèrement colorées de rose. Le protoplasma est très finement granuleux, souvent creusé de petites vacuoles; en certains points il semble que ces vacuoles contribuent à dissocier la périphérie du corps protoplasmique par rupture à l'extérieur et à diviser ce dernier en franges très fines qui se mélangent au réticulum environnant. Ce sont là — vacuoles et fines franges — semble-t-il, les stades initiaux de la régression de ces éléments dont nous avons vu l'aboutissant : cellules conjonctives.

Le noyau, unique le plus souvent, est pourvu d'un nucléole très fortement coloré; il est finement réticulé. On ne rencontre pas d'aspects nucléaires rappelant un quelconque des stades classiques de la mitose caryocinétique; toutefois il est possible de rencontrer çà et là quelques cellules avec 2 noyaux; d'autres, plus rares encore, ont des noyaux réguliers, bilobés ou bourgeonnants.

Il est possible aussi de rencontrer dans le corps nucléaire lui-même des espaces clairs bien nets, véritables vacuoles (fig. 2, *v*, pl. VI).

Ajoutons que, comme dans la région précédemment décrite, les lymphocytes se rencontrent disséminés ou plus ou moins groupés dans le tissu vaguement fibrillaire intercellulaire, où ils semblent, pour ainsi dire, s'être créé de petites logettes. On ne peut mieux comparer leur présence dans le tissu intermédiaire qu'à celle d'éléments identiques dans les interstices excessivement fins et réticulés des épithéliums pavimenteux.

Jetons maintenant un coup d'œil d'ensemble sur les différentes formes cellulaires que nous avons rencontrées. Depuis la cellule ovoïde de 25 à 39 μ, jusqu'à la cellule fusiforme véritablement conjonctive qui se fond dans les parois vasculaires, nous avons pu suivre tous les intermédiaires, toutes les formes de passage. La cellule primitivement bien délimitée, à protoplasma très finement granuleux ou très finement réticulé suivant les endroits, se fond en vacuoles par ses parties les plus périphériques, devient finement villeuse, filamenteuse, étoilée, puis fusiforme. Les ramifications émanées de son protoplasma se fondent et se mélangent intimement les unes aux autres et à celles du peu de tissu conjonctif préexistant pour former des mailles plus ou moins distendues par le liquide œdémateux, où circulent librement les cellules lymphatiques.

B) *Cavités, fissures et lacunes.* — Ce n'est qu'en de rares points de la périphérie, tout près de la surface, que l'on trouve quelques espaces fissuraires, dans une partie desquels on voit un épithélium formé de cellules hautes et tassées; à côté et lui faisant suite, l'épithélium est aplati. Les cellules de ces culs-de-sac — de nature *glandulaire* — paraissent en voie de grande activité; les noyaux sont excessivement colorés, et tellement tassés qu'il est difficile de distinguer les corps cellulaires auxquels ils appartiennent.

Pour ce qui est des autres cavités qui sillonnent la tumeur, certaines sont de nature bien évidemment vasculaire, soit de par leur contenu cruorique, fibrinocruorique ou fibrineux, soit par l'épaisseur de leur paroi. Ce sont ou bien des vaisseaux à parois nettement fibreuses, ou bien de simples espaces vasculaires creusés dans le tissu cellulaire décrit, limités simplement par une couche endothéliale. La coupe les a intéressés suivant diverses incidences, en travers, en oblique ou en long. Certains des petits vaisseaux sont des artérioles, d'autres des veinules.

Les *artérioles*, que l'on rencontre vers la périphérie, paraissent en ces endroits très nombreuses, mais ce n'est là qu'une apparence, les coupes juxtaposées (fig. 1, pl. VI, *v*, *v'*, *v''*) étant celles de portions sinueuses et rapprochées d'un même vaisseau hélicin. Les parois de ces artérioles sont constituées de dedans en dehors par un endothélium net, un peu plissé, puis par une couche de tissu conjonctif fibrillaire de 12 à 60 μ d'épaisseur. Ce tissu conjonctif se résout, comme nous l'avons dit, en substance intercellulaire vaguement fibrillaire. C'est le plus souvent la direction et l'orientation de ces artérioles qui guide les orientations des cellules fondamentales du tissu. Dans certains cas même, il semblerait que les parois vasculaires considérablement épaissies ne soient constituées que par ces éléments; lorsqu'ils entourent de tels vaisseaux, ces éléments sont généralement un peu fusiformes, et incurvés concentriquement au vaisseau lui-même.

Ces vaisseaux et, par suite, leur gangue cellulaire sont généralement orientés vers le centre. Sinueux dans les parties périphériques, ils deviennent rectilignes dans les portions centrales où leurs coupes sont plus rares et le plus souvent longitudinales. Aussi les gangues cellulaires, concentriques dans le premier cas aux cavités vasculaires, donnaient, de par les flexuosités de ces vaisseaux, une disposition grossièrement fasciculée, parce que coupées sous diverses incidences aux régions plus périphériques; tandis que, vers le centre, leur direction est en somme uniforme.

Les *veinules*, remarquables par leur cavité beaucoup plus large, toutes gorgées de sang, à parois conjonctives plus minces, sont également environnées par le tissu fondamental auquel elles sont reliées aussi intimement que les artères par de fines fibrilles. Ici les éléments cellulaires que l'on trouve dans la paroi sont moins volumineux, plus fusiformes, plus proches en un mot des cellules conjonctives fixes. Un point à signaler encore, c'est l'abondance au pourtour de ces veinules et dans leurs parois mêmes d'une véritable couronne d'éléments lymphatiques, et cependant la proportion en leucocytes de leur contenu sanguin ne diffère pas de la normale.

Il existe, avons-nous dit, des espaces sanguins sans paroi propre, séparés du tissu fondamental par un endothélium (fig. 2, pl. VI, *e*). Généralement gorgés de sang, fissuraires ou même lacunaires, ils constituent un système intermédiaire aux artérioles et aux veinules.

Ces cavités vasculaires : artérioles, veinules, système lacunaire, ne constituent que la plus petite part du système fissuro-cavitaire, si nettement visible sur la figure 2. En effet, le plus grand nombre des cavités se présente sous des aspects non plus nettement fissuraires, allongés, à contours bien curvilignes, dilatés, mais comme des lacunes sans forme précise, à bords non lisses, en rapport avec des espaces intercellulaires, plus petits dans les parties centrales, très distendus dans les régions périphériques œdémateuses. Les éléments cellulaires y

sont rares, et ne sont en tous cas *que des lymphocytes;* un revêtement endothélial n'est constatable que dans les plus grands, et encore est-il moins net et moins continu que dans les lacunes sanguines.

Telle est, en somme, la structure de cette tumeur — si toutefois ce terme lui est bien approprié — envisagée dans ses régions les plus vivaces, les plus caractéristiques. Il nous faut encore étudier la région périphérique à différentes hauteurs, y rechercher s'il existe encore des vestiges du tissu matriciel et ensuite analyser la constitution des couches les plus internes en rapport avec le caillot central.

Régions périphériques. — L'irrégularité de la surface périphérique, déjà visible à l'œil nu, l'est encore plus au microscope. Il n'existe en aucun point de membrane limitante; les tissus sont déchiquetés, frangés comme s'il y avait eu à ce niveau séparation brusque, véritable déchirure. Les fissures vasculaires ou lymphatiques, les espaces glandulaires s'y ouvrent librement, les travées de tissu intermédiaire sont à divers degrés de dissociation par l'œdème interstitiel; en quelques points seulement les cellules se montrent avec l'aspect ovoïde, en agencement compact.

Au niveau des parties moyennes de la pièce étudiée, on ne rencontre que de rares espaces tapissés d'endothélium (espaces glandulaires). Mais à l'extrémité supérieure, parmi les lacunes allongées, moins fissuraires et moins étroites dans cette région, contournées, donnant à la coupe un véritable aspect spongieux, on rencontre plus souvent des revêtements épithéliaux, cubiques ou plus fréquemment aplatis. Jamais le revêtement n'est intact et complet. On ne voit que des cellules juxtaposées en petit nombre, ne présentant pas toujours un bord interne régulièrement rectiligne. Parfois cependant, ces cellules sont assez régulièrement disposées avec un noyau aplati et pourraient dans une certaine mesure être prises pour des éléments de revêtement endothéliaux. Il n'en est rien cependant, car en étudiant attentivement ces éléments, d'une part on trouve tous les termes de transition entre ces cellules aplaties et les cellules de revêtement épithélial bien nettement évidentes; d'autre part, les noyaux de ces cellules sont plus volumineux, plus colorés, plus semblables aux noyaux d'éléments glandulaires qu'à ceux d'éléments endothéliaux. Il y a toujours une différenciation bien nette entre cette couche de revêtement (glandulaire) et le tissu sous-jacent. Dans quelques cavités pourtant, il semblerait que ce caractère prêtât à conteste : de gros éléments y font en effet saillie ; mais ce ne sont que des éléments du tissu fondamental avec lequel ils sont restés en connexion visible, le revêtement pouvant être interrompu à leur niveau.

Notons encore qu'à l'extrémité de la pièce, les caractères du tissu fondamental, conformes du reste au type général précédemment décrit, présentent de plus nombreuses variantes. En certains points, le tissu est véritablement compact; on y trouve intimement mélangées des cel-

lules de toute taille, ovoïdes ou non, bien colorées; en d'autres points, la dissociation par le liquide d'œdème est tellement marquée qu'elle donne au tissu une allure presque muqueuse. Ailleurs, la stase vasculaire a rompu ses barrières et créé de véritables hémorrhagies séparant violemment les éléments des tissus — véritables hématomes interstitiels —, ou les dissociant plus finement — véritables infiltrations sanguines.

Certains gros vaisseaux de cette région, artères ou veines, sont remplis de coagulations sanguines stratifiées, qui en obturent complètement la lumière. Il y avait évidemment un arrêt de la circulation en rapport avec ces bouchons vasculaires : vraisemblablement des thrombus. A cet état sont à rapporter les lésions de dégénération rencontrées en divers points du tissu : en premier lieu, la stase vasculaire dont nous avons parlé (les hématomes et les infiltrations sanguines interstitielles) résultant directement du trouble apporté à la circulation; en second lieu, il faut y rattacher l'aspect nécrobiotique de certains territoires de tissu. En ces points, la structure est encore reconnaissable, mais les éléments constitutifs ne sont plus pour ainsi dire que l'ombre d'eux-mêmes, et les matières colorantes ne leur donnent qu'une nuance vague, presque uniforme, noyau ou protoplasma.

C'est aussi l'aspect que présente toute la *couche interne* de la cavité centrale de la tumeur. On peut distinguer dans cette région toute une série de petits vaisseaux également comblés par des caillots (anciens). A cause de cette nécrobiose des éléments les plus centraux de la tumeur, il est difficile de les apprécier à leur juste valeur. Toutefois leur structure primitive transparaissant encore, on peut la comprendre ainsi : les éléments cellulaires ovoïdes plongés dans une gangue presque homogène constituaient une couche plus compacte, moins sillonnée de ces fissures que nous avons vu fort nombreuses dans les portions périphériques. Cette couche était assez régulièrement mamelonnée dans sa portion libre, trouée toutefois de quelques pertuis. Il est impossible de dire s'il existait un revêtement quelconque.

Outre l'aspect purement nécrobiotique décrit pour quelques régions, il faut noter encore les zones de dégénération intermédiaire ou plus complète qui se voient, d'après les caractères de coloration, la caryolyse et la plasmolyse, en particulier en un certain point du pourtour de la cavité centrale où, à côté d'un caillot cruorique, se trouve une masse vaguement granuleuse, uniformément colorée en rouge brunâtre, dans laquelle sont disséminées de fines particules chromatophiles.

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION

En somme, une femme de 41 ans, après avoir accouché d'un enfant de 8 mois, apparemment dans de bonnes condi-

tions, expulsa trois jours après une masse de tissu indéterminé, sans hémorrhagie concomitante.

L'étude microscopique nous a montré un tissu formé essentiellement de cellules volumineuses assemblées en travées de divers volumes et séparées par des canaux ou des espaces de nature vasculaire, lymphatique ou glandulaire, ces derniers à la périphérie seule.

Nous ne pouvons rattacher cette structure qu'à celle bien connue de la caduque utérine de grossesse, les grosses cellules étant à considérer comme cellules déciduales. On peut même y distinguer : une couche compacte très épaisse (la presque-totalité de la masse expulsée) et des traces de couche spongieuse (suffisamment nettes à l'extrémité supérieure de la pièce seulement).

II

En recherchant dans la littérature gynécologique la signification du fait curieux qu'il nous fut donné d'observer, nous avons été, chemin faisant, attiré par des titres trompeurs. Du grand nombre des descriptions que nous avons compulsées, la plupart avaient trait à des formes cliniques spéciales ou à des variétés d'endométrite, lésions d'ordinaire diffuses, parfois seulement localisées. Il faut reconnaître, il est vrai, que ces observations dataient de trente, quarante, voire cinquante années, époques où la complexité des descriptions et des interprétations compensait généralement les résultats insuffisants de la technique microscopique. Pour les temps plus récents, nous avons consulté en vain les traités classiques, muets ou peu explicites en la matière; et ce n'est qu'au fur et à mesure de nos investigations bibliographiques que nous avons pu grouper un très petit nombre de mémoires, consacrés à l'étude de faits qui ne sont pas cependant identiques en tous points.

Les caractères qui nous ont guidés dans notre choix sont les suivants : les rapports avec une grossesse terminée ou en évolution, l'aspect cliniquement néoplasique, la structure histologique et ses rapports avec celle de la caduque.

Nous n'avons conservé que les observations présentant ces caractères réunis, et encore certaines d'entre elles, devrons-nous peut-être les mettre à part. Nous rapporterons les cas de R. Maïer, 1876; O. Küstner, 1881; H. Klotz, 1887; O. Falk, 1897; Hitschmann 1898-1900, et L. Stolper, 1902.

I. R. Maïer[1]. — Dans son mémoire, il publie 2 observations, dont la 2e, malgré l'opinion de l'auteur, a été et doit être considérée comme un carcinome de l'utérus.

Observation I. — Une femme, III pare, avorta entre la 22e et la 24e semaine de la grossesse. Le matin même de l'accouchement, on ne pouvait reconnaître ni parties fœtales ni tumeur nette; le soir, se présenta à l'orifice externe du col une vésicule à travers les parois de laquelle on sentait les petites parties. Au bord de l'orifice utérin se montrait une tumeur; on se demanda si ce n'était pas un placenta prævia. Peu après la rupture de la poche des eaux, qui laissa écouler beaucoup de liquide, fut expulsée lentement, et pour ainsi dire lobe à lobe, une tumeur lobulée, sans hémorrhagie consécutive. Une demi-heure après, se présenta à l'orifice un gros placenta bien formé, en même temps que survenait une hémorrhagie. L'extraction du fœtus ne put être faite, et cela par les pieds, qu'en dernier lieu.

La tumeur mesure 9 centimètres de longueur, sur 7 de largeur, et 3 d'épaisseur. Elle est trilobée, formée de 2 gros lobes presque égaux chacun à la moitié de la masse entière, et d'un 3e, disposé comme un appendice, atteignant à peine le tiers de l'un des précédents. La surface est mamelonnée, rappelant la surface d'une glande. La tumeur est revêtue d'une membrane épaisse de 1 millimètre environ; sur une coupe, on la voit, courant au-dessus des élevures, descendant dans les sillons intermédiaires et pénétrant dans la tumeur sous l'aspect de travées et de traînées se croisant de manière à dessiner une lobulation irrégulière; le contenu de ces mailles, blanc jaunâtre, entourées par les travées blanc clair, fait saillie à une légère pression, et le suc exprimé, peu abondant, est grumeleux.

Le réseau est constitué par un tissu conjonctif finement fibrillaire, à fibrilles parallèles, tissu dont on voit mal les éléments fixes; au milieu des fibres, se trouvent de nombreuses et grosses cellules ovalaires, un peu allongées ou même fusiformes; leurs dimensions sont de 35 à 75 millimètres. Tantôt, elles sont séparées par une substance intermédiaire fasciculée; elles sont alors troubles, graisseuses et leur noyau peu apparent; tantôt, il n'y a entre elles qu'un peu de substance granuleuse, leur protoplasma est clair, leur noyau net. Elles rappellent

1. Rudolf Maier (Freiburg-i-B), Ueber Geschwulstbildungen mit dem Bau des Deciduagewebes (*Virchow's Archiv.*, 1876, Bd. 67. S. 55-71. mit Tafel I (fig. 1-5).

ce tissu à grosses cellules fusiformes que l'on trouve dans la caduque et le placenta.

Le contenu des mailles (grumeleux, jaunâtre, assez sec) est formé par des cellules ayant 23 à 53 μ avec gros noyau arrondi de 16 μ; la plupart sont granuleuses, beaucoup graisseuses; polymorphes avec çà et là seulement un peu de substance intercellulaire analogue à la substance cimentante des épithéliums, elles sont polygonales, arrondies, ovales ou même fusiformes quand elles sont très serrées; isolées, elles ont un ou deux prolongements étirés et fins.

Par ces derniers caractères, elles rappellent les cellules du réseau; en certains points où la régularité plus grande de l'arrangement des cellules, leur disposition en couches d'aspect épithélial semblent former comme une membrane limitante composée de cellules déciduales; il semble qu'il s'agisse plutôt de glandes ou de néoformations glandulaires. En effet, quand on étudie le tissu de plus près, on voit que l'hypothèse d'une membrane limitante est à rejeter, car on trouve tous les termes de passage entre les cellules fusiformes étirées des soi-disant parois et le revêtement d'aspect épithélial. On doit même considérer le contenu des mailles comme de même nature que les cellules des parois, et malgré l'apparence cancéreuse du tissu frais, le microscope montre les éléments des travées filant pour ainsi dire dans les mailles.

Après de nombreux examens, l'auteur reconnaît qu'il s'agit de cellules déciduales. « Dans cette tumeur une partie des cellules s'est modifiée davantage en tissu de cellules fusiformes et même en véritable tissu conjonctif au niveau des travées; l'autre partie, restée arrondie ou polygonale, est demeurée incluse dans les mailles. »

Maïer rejette tout d'abord l'idée première de cancer, en se basant sur les caractères d'homogénéité histique, et ne peut comparer plus exactement la structure qu'à celle de la caduque : comme celle-ci, elle provient d'un tissu glandulaire où l'épithélium a disparu et où les cavités lacunaires mal délimitées sont envahies par des bourgeons d'un tissu décidual. Une partie de la caduque aura contribué à l'édification du placenta; une autre, sans doute celle qui revêt l'orifice interne ou la partie supérieure du canal cervical, aura donné naissance à cette tumeur qui, à la fin de la grossesse, siégeait près de l'orifice à l'instar d'un placenta prævia.

Le reste de la caduque et du placenta était normal. Les

rapports de la tumeur et de la caduque étaient si peu intimes que l'expulsion de la première se fit dès les premières contractions de la matrice et sans hémorrhagie.

A quelle époque de la grossesse remontait la formation de cette tumeur? D'après la vascularisation faible, la structure réticulée de la tumeur, l'auteur la rapporte à une période bien précoce, cette structure correspondant à celle des stades initiaux de la caduque.

Pour en expliquer le développement, il invoque, au moment de l'édification de la caduque aux dépens de la muqueuse utérine, une irritation particulière au niveau de la région où se trouvait plus tard la tumeur. Il suppose qu'il s'est produit là d'abondantes proliférations limitées à la muqueuse, sans participation des couches sous-jacentes. Le développement se faisait du côté interne; les conditions de nutrition y étaient spéciales; beaucoup d'éléments y avaient subi la transformation graisseuse : ainsi s'expliquent la déhiscence facile et l'absence de toute hémorrhagie.

L'auteur conclut qu'il y a des tumeurs présentant la structure de la caduque et qui sont des déciduomes vrais, que ces tumeurs peuvent se former uniquement dans l'utérus, que leur structure avec espaces aréolaires est analogue à celle de la caduque jeune, que les éléments constituants sont uniquement des cellules déciduales, qu'il y a très peu de tissu conjonctif, que la vascularisation est très faible; qu'enfin l'origine de ces tumeurs est à rattacher à la grossesse[1].

L'observation II de Maïer, qui cependant, d'après lui, lui permet seulement d'interpréter la première, se révèle à nous, malgré les conclusions de l'auteur, comme une tumeur carcinomateuse, avec une structure correspondant à celle d'une tumeur maligne. Les gros éléments y semblent, en réalité, non pas des cellules déciduales, mais des cellules

1. Hegar (Discussion am Auschluss des Sänger's Vortrags « Ueber Deciduome ». *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, 4ter Congress zu Bonn*, 1891. Leipzig : Breitkoff und Härtel, 1892. S. 339-341) précise l'âge de la malade : 40 ans; rapporte qu'il était présent à l'avortement; il ajoute que, quelques semaines après, la femme sortit bien portante, mais eut, dans la suite, des pertes sanglantes et fétides et mourut au bout de quatre-vingt-quinze mois d'une tumeur maligne. Le diagnostic primitif de Hégar avait été : avortement simple avec pronostic favorable.

épithéliales atypiques. Il n'existait, du reste, aucun rapport avec la grossesse, et faute de mieux, Maïer invoquait pour expliquer son origine une « irritation cataméniale ».

II. Küstner (1881)[1]. — Femme âgée de 42 ans, réglée depuis l'âge de 12 ans régulièrement toutes les 4 semaines durant 8 jours. De 21 à 40 ans, elle eut 8 enfants vivants, sans l'aide d'aucun médecin, le dernier en septembre 1878. Elle nourrit chacun de ses enfants de 12 à 15 mois. Après le sevrage du dernier, en janvier 1880, les époques réapparurent pendant 4 jours chaque fois toutes les 3 semaines 1/2. Aux mois d'août et septembre 1880, suspension des règles, sans que la femme se croie enceinte. A la fin d'octobre, c'est-à-dire 11 semaines après les dernières règles, survint tout à coup une hémorrhagie à l'occasion d'un travail pénible. Le médecin appelé sortit de l'utérus un œuf gros comme un œuf d'oie, quelques caillots sanguins et quelques membranes; dans ces débris, le médecin ne trouva pas d'embryon. L'hémorrhagie fut arrêtée, puis la patiente reprit ses occupations. Quelque temps après, des pertes de sang insignifiantes auxquelles la malade ne fit nulle attention se produisirent jusqu'au 27 novembre, jour où le flux de sang fut si abondant que la malade dut entrer à la Clinique.

27 novembre. — Femme forte, très anémiée, hémorrhagie utérine assez abondante; utérus antéfléchi, en rétroposition légère. Orifice externe et interne perméable au doigt. A l'hystéromètre $9^{cm},5$. Au toucher utérin, on sent à gauche et en avant dans le corps, immédiatement sur l'orifice interne, une saillie molle, d'environ 1 centimètre de diamètre transversal, à surface assez lisse; et à droite, en arrière, à l'angle tubaire, des proéminences plus nettes encore. Le doigt ne pouvant les détacher, il fallut les extirper avec la pince de Schutze. Irrigations, ergotine, glace sur le ventre. Au bout de 10 jours, sortie; la cavité utérine mesurait alors de $8^{cm},5$ à 9 centimètres.

Les masses extraites mamelonnées, polypeuses, de volume assez petit, n'avaient guère que 1 centimètre de diamètre. La surface libre était revêtue de caillots.

Examen microscopique. — Dans un stroma formé essentiellement de cellules fusiformes ou arrondies, se trouvent des glandes irrégulièrement ramifiées, tapissées d'épithélium cylindrique. Les cellules du stroma, grosses comme des éléments épithéliaux, munies d'un gros noyau avec un protoplasma finement granuleux, sont séparées par une substance intercellulaire où se reconnaît par endroits un très fin réticulum. Les glandes sont tubuleuses, très nombreuses; les cloisons qui les séparent étant à peine aussi larges que les lumières. Leur épithé-

1. Otto Kustner, Deciduaretention. Deciduom. Adenoma uteri (Aus der gynäkologischen Klinik der Herrn Geh. Hofrath Schultze in Jena) (*Archiv für Gynäk.*, 1881. Bd. 18, Heft. 1. S. 252-261. Mittabbild auf Tafel VI).

lium est cylindrique à une seule couche, deux fois plus haut que large. Au fond de chaque cellule, un gros noyau bien visible; le protoplasma est à fines granulations. Aucune préparation n'avait pu être faite à l'état frais, et l'on ne peut se prononcer sur la présence ou non de cils. A la surface libre des proliférations polypeuses, il n'y a pas d'épithélium de revêtement. L'ensemble a donc le caractère de la couche ampullaire moyenne d'une caduque. En quelques points, d'ailleurs, et, en particulier, là où le tissu est pénétré et détruit par des coagulations anciennes ou récentes, se trouvent directement en rapport avec le tissu, d'évidentes touffes de chorion.

La vascularisation est très riche; les capillaires petits et moyens sont généralement remplis de sang coagulé.

Küstner rapprochant ces formations pathologiques de la caduque jeune, insiste surtout sur la même structure alvéolaire; mais il trouve énormément d'analogies par le caractère des éléments avec la muqueuse utérine normale prémenstruelle ou peut-être lors de l'existence d'un polype muqueux.

Il considère ces formations comme résultant de la « transformation d'un débris de caduque resté en place en un tissu qui a tous les caractères de vitalité et de structure d'un polype muqueux ». Il leur réserve le terme de déciduome, qui pour lui « s'applique aux tumeurs de la muqueuse de l'utérus qui s'édifient sur des débris de véritable caduque de grossesse ».

Plus tard, en 1883 [1], Küstner rapprocha de ce cas huit autres où il n'existait pas de traces de villosités choriales, mais qui lui semblaient néanmoins provenir de la caduque vraie. Mais il s'agissait alors de formations diffuses, offrant la forme de bourrelets plutôt que de tumeur.

III. Klotz (1887) [2]. — Femme âgée de 33 ans, VII pare. Dernier accouchement normal, 2 ans auparavant, avec expulsion complète du placenta et des membranes. Bonne santé depuis ce moment. Mais après deux époques plus abondantes que de coutume, survinrent des hémorrhagies qui persistèrent pendant 5 semaines et forcèrent la femme à garder le lit les huit derniers jours pendant lesquels elle suivit un

1. O. Küstner, *Beiträge zur Lehre der Endometritis*. Iéna, 1883.
2. Hermann Klotz (Insbruck), Zur Frage der « Deciduome » (*Arch. für Gynäk.*, 1887, Bd. 29. Heft. 1. S. 78-91. Mit 4 Abbild auf Taf. III).

traitement médical (perchlorure de fer). A son arrivée, Klotz trouva la femme anémiée, exsangue, couchée dans un lit ensanglanté, n'ayant plus la force de se soulever et se plaignant d'éblouissements fréquents. A l'examen, l'utérus est un peu augmenté; une tumeur saignante ovalaire grosse comme un œuf d'oie fait saillie dans le canal cervical très dilaté; elle est implantée largement sur la paroi utérine postérieure, et facilement délimitable par le toucher digital.

Intervention : la tumeur fut coupée avec des ciseaux, puis l'on fit un curettage avec toutes les précautions antiseptiques possibles. Tamponnement du vagin à la gaze iodoformée ; analeptiques et ergotine. Guérison en 15 jours. L'anémie ne rétrocéda qu'au bout de 3 mois. Le résultat opératoire fut excellent, puisqu'un an après évolua une grossesse nouvelle avec cours et terminaison normaux.

La tumeur se présentait comme une masse (œuf d'oie) de consistance molle, de couleur rouge brun sombre. A la coupe s'écoulait un peu de sang foncé, épais, analogue à de la pulpe splénique.

Au microscope, la structure est grossièrement spongieuse avec cavités peu nombreuses et assez grosses. Les éléments constituants sont des cellules grosses, arrondies, polyédriques ou allongées, avec un ou deux noyaux arrondis ou ovales dont un certain nombre en division. Étroitement tassées les unes contre les autres, ces cellules ne peuvent se différencier des cellules déciduales. On les trouve en amas, en traînées, ou éparses. D'autres cellules plus petites, arrondies, avec petit noyau fortement coloré, se rencontrent en outre et peuvent être considérées, sans qu'on puisse se prononcer, comme des cellules migratrices ou des cellules déciduales jeunes. En certains points, il y a des masses protoplasmiques nucléées; ce sont sans doute des points d'accroissement de la tumeur, d'énormes proliférations de cellules déciduales.

Il existe un revêtement épithélial variable, formé de grosses cellules cylindriques là où le stroma est composé de grosses cellules; d'éléments plus bas et cubiques ou en revêtement homogène avec noyaux disposés régulièrement là où le stroma semble proliférer. Çà et là, dans le tissu de la tumeur, isolées ou réunies en grand nombre le plus souvent, les cellules lymphatiques sont tellement rapprochées par endroits qu'elles offrent presque l'aspect adénoïde diffus.

Il y a dans la masse de la tumeur un système lacunaire de nature triple : des espaces glandulaires, les plus nombreux; des espaces sanguins, les plus gros; des fentes lymphatiques, les plus petites et les plus rares.

1° Dans la caduque sérotine, au début de la grossesse, les glandes utriculaires sont distendues en lacunes et fentes irrégulières. Ici les espaces glandulaires se présentent de même, avec cette seule exception que l'on n'y constate nulle part de chute de l'épithélium comme dans la caduque. Le revêtement épithélial est partout conservé; on le ren-

contre à tous ses stades de développement, depuis la masse homogène avec noyaux régulièrement disposés jusqu'à la forme plus ou moins cylindrique. Dans sa répartition, l'épithélium glandulaire se comporte comme l'épithélium de surface; il est toutefois, en général, plus élevé là où les cellules déciduales sont grosses et prolifèrent moins, et d'autant plus bas que le tissu décidual est plus exubérant.

2° Les vaisseaux artériels pénètrent en spirale dans la tumeur et s'y ramifient. Lorsqu'ils sont à peine à l'état de capillaire, ils perdent vite leurs parois, se résolvent en petits faisceaux de canaux limités par un simple endothélium appliqué directement sur le tissu réticulaire de soutien. C'est là le système capillaire artériel, d'où le sang se répand dans des espaces larges à parois également endothéliales, véritables lacunes sanguines, qui représentent le système capillaire veineux, auquel succèdent seulement les véritables veines. Le contenu est du sang, avec de nombreux éléments cellulaires anormaux : à côté des éléments du sang, souvent déformés, il y a de nombreuses cellules rondes à protoplasma incolore et à noyau bien coloré.

3° Les espaces lymphatiques sont des fentes étroites, formant des réseaux à contenu caractéristique : cellules lymphatiques comme celles qui infiltrent le stroma décidual, ou bien cellules rondes comme dans les espaces lacunaires.

Il existe, en outre, des espaces à caractères peu nets, lymphatiques ou sanguins?

Klotz trouve dans sa description une parfaite identité avec la structure de la caduque sérotine aux premiers mois de la grossesse, avec cette différence que les revêtements glandulaires y sont mieux conservés.

La masse n'est pas un vestige placentaire en voie de nécrobiose ; il n'y existe pas de métamorphose régressive, c'est un tissu en pleine vitalité. Lors de la grossesse précédente (deux ans auparavant), l'expulsion du délivre avait été complète et non suivie d'hémorrhagie ; deux mois après la délivrance, un examen de la femme ne permit de reconnaître qu'un écoulement peu abondant qui disparut bientôt après traitement.

Il n'y a pas eu depuis ce temps d'interruption dans la menstruation ; bien plus, les deux dernières époques ont été bien plus abondantes, fait qui exclut l'idée d'un avortement intercurrent ; il n'existait, du reste, aucune trace de villosité choriale.

La seule hypothèse qui reste est celle d'une tumeur,

d'une tumeur au sens strict, en considération de sa forme et de ses dimensions. Il n'est, du reste, nullement nécessaire de supposer une grossesse toute récente, même éphémère, puisqu'on trouve dans d'autres cas des épaississements de la muqueuse utérine avec présence de cellules déciduales (Ruge, 1881) [1]. Faut-il penser à une irritation chronique d'origine ovarienne, à une endométrite hyperplastique? Non, car ce ne sont pas là des tumeurs (Brennecke, 1881) [2].

Aussi, se basant sur la forme de la tumeur, sur son identité de composition élémentaire et de structure avec la caduque sérotine, Klotz considère « qu'aucun terme n'est plus propre à lui appliquer que celui de déciduome », que par suite cette tumeur est à ranger parmi les néoplasmes conjonctifs, puisque les cellules déciduales qui en forment la masse principale sont réellement des cellules du tissu conjonctif en prolifération. En outre, le nombre et les caractères des éléments glandulaires le rapprochent des adénomes. (Ce déciduome n'a absolument rien de commun avec l'adénome du placenta décrit antérieurement par Klotz [3]).

IV. O. Falk (1897) [4]. — Femme de 44 ans, ayant eu 15 grossesses, dont 13 normales. A la fin de décembre 1895, avortement au 2e mois; après l'avortement, curettage de l'utérus suivi encore d'hémorrhagies pendant six semaines, après quoi les règles revinrent régulièrement. Le 22 juillet 1896, après un retard de 6 semaines, violentes hémorrhagies avec issue de débris; ces hémorrhagies s'amoindrirent, mais persistèrent pendant 5 semaines, jusqu'au 27 août. A cette date une forte hémorrhagie se reproduisit : l'utérus est antéfléchi, un peu augmenté, assez ferme. Longueur de la cavité : 8 cm. 1/2. Tamponnement utérin à la gaze stérilisée pendant 3 jours. Le 2 septembre, au toucher intra-utérin, la muqueuse est partout lisse, sauf à la paroi antérieure du corps un peu au-dessus de l'orifice interne où l'on sent un polype mou assez large-

1. Ruge (K.). Ist die Deciduazelle für die Gravidität charakteristisch? (*Centralb. f. Gynäk*, 1881, Bd. V, nº 12, S. 287-289).

2. Brennecke (*Centralb. f. Gyn.*, 1881. p. 287).

3. Hermann Klotz (Insbruck), Das Adenom der Placenta. Sein Wesen und seine Entstehung sowie seine Beziehungen zum Abort und zur adhäsiven Retention der Placenta nach erfolgten Fruchtausstossung. Ein bis jetzt unbekannte Erkrankung der Decidua (*Archiv f. Gynäk*, 1886, Bd. 28, Heft 1, S. 39-53. Mit 6 Abbild. auf Taf I).

4. O. Falk, Ueber die Lebensfähigkeit im Uterus zurückgehaltener Decidua (*Monatsschr. f. Geb. u. Gyn.*, 1897, Bd. 6, Heft. 1. S. 41-45, mit Tafel IV, 1 Abbild).

ment implanté. Ablation avec la pince de Schultze et curettage. 8 jours après la malade sort; 4 jours après sa sortie, reprise des règles.

La tumeur assez molle, rouge grisâtre, mesure 2 centimètres sur 0cm,75.

Au microscope, on distingue 3 couches différentes :

1) A la surface libre, une couche de villosités choriales bien conservées plongeant dans des lacunes pleines de sang et de fibrine;

2) Une couche très riche en éléments cellulaires, dont les plus gros ont exactement le caractère décidual. Cette deuxième couche se confond en bien des points à la base de la tumeur avec la troisième, qui rappelle la muqueuse utérine normale. Toutefois les cellules du stroma sont un peu plus grosses; les lumières glandulaires, irrégulièrement réparties, sont souvent dilatées. Leurs épithéliums sont souvent cylindriques, à noyaux nets, ou bien cubiques, et se desquament par endroits dans les cavités des glandes.

L'examen des débris du curettage montra qu'il y avait endométrite interstitielle, sans cellules déciduales.

Il faut noter dans la constitution de ce polype placentaire l'existence d'une couche de muqueuse à sa base. Si l'on se reporte aux antécédents, ce polype date de cinq semaines et est consécutif à un avortement d'un mois.

Par comparaison de sa structure avec une caduque de quatre semaines, Falk y reconnaît un processus prolifératif et un état bien vivace. Les glandes y sont reconnaissables, leur épithélium bien colorable (et si par endroit ce dernier manque, on en voit des traces sous forme de poussières granuleuses). On y trouve encore quelques vaisseaux, le tissu interglandulaire n'est pas réduit à de minces cloisons.

Ce cas, dans son ensemble, ne correspond pas au polype placentaire habituel, souvent observé et souvent décrit, où se constatent uniquement des processus dégénératifs. Falk lui-même en a examiné plusieurs ne différant pas de celui analysé par Neumann [1] dans un cas de tumeur maligne de nature chorion-épithéliomateuse.

Ce cas diffère également des descriptions microscopiques données récemment à propos de rétention des membranes par Heuck [2]. Cet auteur a observé des cellules déciduales au

1. Julius Neumann, Beitrag zur Lehre vom « malignen Deciduom » (*Monatssch. f. Geb. u. Gyn.*, 1896, Bd. 3, Heft 5, S. 387-413, mit Tafel VII-X).

2. H. Heuck, Beitrag zur Frage der Endometritis insbesondere der Retentio

niveau de la couche sanglante ; mais au-dessous, un tissu formé uniquement de noyaux très rapprochés, petits et généralement ronds, où se trouvaient des glandes augmentées et élargies, à surface interne garnie de saillies dentelées, munies parfois d'un haut épithélium cylindrique en forme d'éventail. Par suite du grand nombre et du volume de ces glandes, les cloisons intermédiaires étaient très minces.

Falk est très éloigné de vouloir donner la signification de néoplasme à cette couche de 3 millimètres d'épaisseur à structure déciduale sise à la base du polype. Pour lui, les caractères dignes d'attention dans ce cas particulier sont les suivants : une vitalité mieux conservée que de coutume, peut-être même une métamorphose spéciale en tissu vivace.

V. Hitschmann (1898-1900)[1]. — Dans une communication à la Société d'obstétrique et de gynécologie de Vienne, en juin 1898, Hitschmann rapporta brièvement cette observation qu'il reprit avec détails 2 ans plus tard :

Femme âgée de 36 ans, II pare. 1er accouchement spontané en 1892. Réglée régulièrement jusqu'au 24 juillet 1897. Dans la nuit du 23 au 24 avril 1898, accouchement à terme avec expulsion complète du placenta après expression manuelle. Légère hémorrhagie immédiate. On pensait à une déchirure, mais, à l'examen de la femme, on vit une tumeur recouverte de caillots, libre dans la cavité utérine, spontanément détachée. Toute la surface interne de la cavité, sauf à l'insertion placentaire, était lisse.

La tumeur, mesurant 8 centimètres de long sur 4 de large et 2cm,5 d'épaisseur, est lisse, sauf sur une paroi dont la surface était arrondie et rugueuse. De couleur rouge foncé un peu brunâtre, elle laisse sourdre à la section un peu de liquide transparent. Une partie est spongieuse, avec de petites cavités remplies de masses grisâtres.

Au microscope, il n'y a pas d'épithélium superficiel. La membrane de surface est une couche cellulaire, composée d'éléments de forme et d'agencement différents. Ceux-ci, ronds, ovoïdes ou même fusiformes, sont riches en protoplasma et possèdent un gros noyau, bien net, vésiculeux. Les limites cellulaires se voient assez mal ; en certains points, il y a des lymphocytes intercalés.

chorii et deciduæ (*Arbeiten aus dem Gebiete der Geb. u. Gyn. Festschrift gewidmet Carl Ruge*, Berlin, S. Karger, 1896).

1. Fritz Hitschmann (Wien), Decidualer Polyp des Uterus (Demonstrirt in der *Wiener gynäk. Gesells. in der Sitzung vom Juni* 1898 ; *Monatsschr. f. Geb. u. Gyn.*, 1900, Bd. 11, Heft 1. S. 164-174, mit 4 Abbild).

Sous cette couche cellulaire se trouvent des glandes nombreuses plongées dans un tissu interstitiel assez riche en cellules. Ces éléments sont assez analogues à ceux de la couche cellulaire superficielle quoiqu'un peu plus pâles et plus elliptiques. Parmi les glandes, les unes sont normales avec un épithélium cubique, quelquefois assez haut; d'autres sont altérées, plus abondantes, plus larges, plus profondes, avec un contenu d'aspect homogène, un épithélium délabré dont les noyaux sont comme vitreux.

L'ensemble est très vascularisé, avec petits foyers hémorrhagiques.

Au microscope, le placenta et les membranes ne présentaient rien d'anormal.

En raison de l'existence de cette couche cellulaire (identique à la *decidua compacta*) et de cette couche glandulaire (identique à la *decidua spongiosa*, couche glandulaire où toutes les glandes n'ont pas subi la transformation déciduale et où elles sont en quantité énorme), Hitschmann considère cette observation comme celle d'un adénome vrai de la caduque, meilleur terme à son sens que celui de déciduome bénin.

Il pense que cette tumeur provient d'une région où la caduque vraie n'est pas fusionnée à la caduque réfléchie, et d'après sa structure, il croit qu'elle date de 4 à 6 semaines, c'est-à-dire des derniers mois de la grossesse.

Les caractères essentiels de cette néoformation sont ainsi spécifiés par Hitschmann :

1) Expulsion spontanée au terme d'une grossesse à évolution normale;

2) Composition presque exclusive en glandes normales ou ayant subi la transformation déciduale, avec manteau de cellules déciduales, sans proliférations atypiques;

3) Absence complète de tout élément du chorion.

VI. L. Stolper (1902) [1]. — Une femme (sans indication d'âge), IV pare, ayant fait 2 avortements, dont le dernier 3 ans auparavant, ayant eu ses dernières règles le 19 juillet 1901, vient consulter le 5 septembre 1901, pour savoir si elle est enceinte : elle se plaint d'inappétence, de dou-

1. Lucius Stolper (Wien), Ein Beitrag zur Frage der decidualen Umwandlung von Polypen während der Gravidität (*Monatsschr. f. Geb. u. Gyn.*, 1902, Bd. 15, Heft. 4. S. 663-670, mit 2 Abb. im Text).

leurs thoraciques du côté gauche, de faiblesse générale, de grande fatigue et de pesanteurs au bas-ventre.

L'utérus est en rétroposition. Rien aux annexes. Col ferme, non effacé, présentant des érosions. De l'orifice externe fait saillie une tumeur grosse comme une fève; sa surface est analogue à celle de la muqueuse; elle saigne au moindre contact. Diagnostic : Polype. A cause des saignements faciles, on juge un examen microscopique nécessaire et un fragment est prélevé sur la tumeur en place. Il y avait en même temps probabilité de grossesse, sans aucun autre signe objectif que l'augmentation de volume et la mollesse de l'utérus. L'arrêt des règles ne pouvait guider, car la menstruation était d'habitude irrégulière.

A l'examen microscopique de ce fragment à surface inégale recouverte partout de sang ou de fibrine, on voit que le stroma ne gagne la superficie qu'en de rares points. Çà et là existe un épithélium de revêtement formé d'une seule couche de cellules basses, à limites peu nettes. Le tissu fondamental est formé de grosses cellules surtout arrondies ou polyédriques, quelquefois allongées, toujours bien limitées, dont le protoplasma est clair et finement granuleux, et dont le noyau, d'ordinaire arrondi, renferme des nucléoles et un réseau net de chromatine. Ces cellules sont juxtaposées ou séparées par une substance claire et gracile; dans ce dernier cas, elles ont des prolongements plus ou moins marqués. En quelques points se trouvent des amas plus ou moins gros de cellules rondes. Dans le stroma, de nombreux vaisseaux larges remplis de globules rouges, ne possèdent dans les parties toutes superficielles qu'une paroi endothéliale simple, mais dans les parties plus profondes ont, en outre, une média et une adventice. Il y a des glandes à lumière le plus souvent allongée, revêtue d'une rangée de cellules cubiques. Cet aspect correspond à celui d'une caduque. Il était curieux de savoir l'origine de cette formation.

La malade revint quelques jours après. Les douleurs et surtout les pesanteurs avaient augmenté; il fallait enlever la tumeur avec précautions pour ne pas troubler la grossesse dès lors bien établie. La tumeur fut extraite très facilement, aussitôt saisie avec une pince.

Elle avait 2 centimètres de long sur $0^{cm},5$ de large. Au toucher le canal cervical était perméable, mais il fut impossible d'atteindre l'orifice interne et par suite de préciser l'insertion de la tumeur. Une légère hémorragie fut vite arrêtée par tamponnement.

Cette tumeur, de couleur rouge, de consistance très molle, à surface inégale, présenta à l'examen microscopique les mêmes caractères que le fragment examiné. Cependant l'analogie avec la caduque était plus nette encore; on y distinguait aisément une couche compacte et une couche spongieuse.

En quelques points de la surface, il y a des débris d'épithélium superficiel sous la forme d'une bordure mince de protoplasma avec noyaux disséminés sans délimitation de cellules. Au-dessous, on recon-

naît les éléments de la couche compacte avec de très larges espaces sanguins qui semblent être absolument sans parois, limités exclusivement par des cellules déciduales et présentant toutefois en quelques points un revêtement endothélial. Les glandes sont d'autant plus abondantes que l'on considère des régions plus profondes; elles sont, les unes contre les autres, parallèlement allongées selon le grand diamètre de la tumeur. Les épithéliums glandulaires sont cubiques, plats, souvent arrondis, dégénérés en de nombreux points, faisant défaut en d'autres. Le plus souvent on les retrouve tombés dans les lumières, en tuméfaction trouble ou en dégénérescence graisseuse; ce n'est que dans la profondeur qu'ils sont en partie cylindriques. La substance intermédiaire, peu abondante, est formée de cellules allongées ou arrondies et petites.

Stolper insiste tout particulièrement sur le caractère décidual de cette tumeur. Il se demande si elle est née pendant la grossesse ou lui est antérieure, si c'est une prolifération de la caduque ou bien au contraire la transformation déciduale d'un polype préexistant.

Pour que cette tumeur soit née pendant la grossesse ou que ce soit une prolifération de la caduque, il faudrait admettre qu'un prolongement libre de celle-ci se soit développé et se soit insinué par l'orifice interne; ou bien encore qu'une caduque se développant anormalement à la partie supérieure du col ait envoyé ce prolongement vers le bas. Cette deuxième hypothèse est à rejeter; la suite de l'observation va le montrer. Après l'ablation du polype, la femme se porta relativement bien. Les pesanteurs abdominales disparurent rapidement, mais la pâleur et l'état de faiblesse persistèrent. Huit semaines après le 1er examen, le 29 octobre à 11 heures 1/2 du matin, après de légères hémorrhagies se firent sentir de vives douleurs; l'hémorrhagie augmenta, l'œuf de 3 mois environ fut expulsé dans le vagin; on dut l'extraire à la main ainsi que le placenta qui était dans le canal cervical. L'embryon mâle mesurait 14 centimètres, parfaitement frais; le placenta, bien complet, mesurait 16 centimètres sur 7 centimètres avec en son milieu un caillot; les membranes étaient complètes. Les suites de couches furent normales.

La déchirure des membranes étant à plusieurs centi-

mètres du bord du placenta, l'insertion de ce dernier de la cavité utérine ne pouvait être assez basse pour qu'un prolongement de la caduque marginale ait pu se développer vers le bas.

L'absence de villosités dans la tumeur permettrait encore d'admettre la formation d'une caduque vraie au voisinage de l'orifice interne, à un moment de la grossesse — 7 semaines — où il n'y avait pas encore formation de caduque réfléchie. Cela semble toutefois invraisemblable si l'on songe que l'orifice interne forme une barrière assez nette entre l'utérus et le corps utérin.

Il est plus vraisemblable qu'il faut penser à un polype cervical métamorphosé sous l'influence de la grossesse.

Stolper, tout en admettant cette dernière opinion, croit qu'il pourrait encore s'agir d'un polype d'origine utérine (corps de l'utérus) à cause de sa structure adénomateuse et parce que les polypes glandulaires du col sont des raretés. C'était d'ailleurs à une ancienne endométrite qu'il fallait rattacher encore le 3e avortement, et l'on sait que « l'endométrite et les polypes vont la main dans la main ».

Il conclut que ce cas est celui d'un polype antérieur au début de la grossesse et siégant à la partie la plus inférieure de l'utérus. Malgré son existence une grossesse survint et le polype subit une transformation déciduale.

III

Avant de discuter les 6 observations que nous avons reproduites, avant de les comparer, entre elles d'abord, avec notre cas ensuite, nous voulons reproduire les définitions que chacun de ces auteurs a données de son fait personnel, et le terme qui lui a paru le plus acceptable.

Maïer nomme *déciduome vrai* une tumeur qui peut se former uniquement dans l'utérus, que sa structure aréolaire rend analogue à la caduque jeune, dont les éléments constituants sont uniquement des cellules déciduales, avec très peu de tissu conjonctif, à vascularisation faible et dont l'origine est à rattacher à la grossesse. Il en présente le 1er cas typique.

TABLEAU DES OBSERVATIONS

AUTEURS ET DATES	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES	TUMEUR — ASPECT MACROSCOPIQUE	TUMEUR — EXAMEN MICROSCOPIQUE	INTERPRÉTATION
I *Maier* 1876	40 ans, III pare. Avortement de 5 mois. Tumeur expulsée immédiatement avant l'œuf. Pas d'hémorrhagie.	Tumeur de 9 cm. sur 7 et 3 cm., lobulaire. Membrane d'enveloppe assez épaisse, de même nature.	Structure réticulée; les cellules des travées et des mailles étant de nature déciduale. Cavités glandulaires. Très peu de vaisseaux. — A rapprocher de la caduque.	Tumeur développée aux dépens de la caduque jeune.
II *Küstner* 1881	42 ans, IX pare. 1 mois après un avortement de 11 semaines. Au toucher intra-utérin, masses végétantes à la paroi antérieure du corps et à l'angle tubaire droit. Extraction à la pince de Schultze.	Plusieurs masses de 1 cm. de diamètre.	Grosses cellules dans le stroma. Glandes en bel état. Vaisseaux nombreux. A la surface, touffes choriales. — A rapprocher de la couche spongieuse d'une caduque jeune, et, pour d'autres points, de la muqueuse utérine.	Transformat. d'un débris de caduque restée en place avec caractère de vitalité et de structure d'un polype muqueux.
III *Klotz* 1887	33 ans, VII pare. Dernier accouchement 2 ans auparavant. Avortement récent, révoqué en doute. Après hémorrhagies pendant 5 semaines, ablation aux ciseaux d'une tumeur saignante ovalaire, faisant saillie dans le col, implantée sur la paroi postérieure de l'utérus. Curettage.	Tumeur comme un œuf d'oie, rouge sombre. Un peu de sang à la coupe.	Structure spongieuse. Tissu de cellules déciduales. Cavités glandulaires, vasculaires et lymphatiques. — Identité avec la caduque sérotine jeune, sauf l'état mieux conservé des glandes.	Tumeur au sens strict de structure déciduale, de nature conjonctive à rapprocher des adénomes à cause de sa richesse en glandes.
IV *Falk* 1897	44 ans, XVI pare. 6 semaines après, avortement de 1 mois. Ablation d'un polype mou largement implanté à la paroi antérieure du corps.	Tumeur molle, rouge grisâtre de 2 cm. sur 0,75.	Couche de cellules déciduales, avec au-dessus, villosités choriales, et, au-dessous, muqueuse utérine. — Identité avec une caduque de 4 semaines.	Polype placentaire de 4 semaines, avec processus prolifératif intense et spécial.
V *Hitschmann* 1898-1908	36 ans, II pare. Tumeur spontanément détachée dans l'utérus après accouchement normal et expulsion complète du délivre (expression manuelle).	Tumeur brun-rouge de 8 cm. sur 4 cm. et 2 1/2.	Couche compacte superficielle, formée ainsi que les travées d'une épaisse couche spongieuse par des cellules décid. Glandes nombr. — Structure de la caduque.	Tumeur provenant de caduque vraie non fusionnée, de nature adénomateuse.
VI *Stolper* 1902	(?) ans, IV pare. Vers la 6ᵉ semaine d'une 5ᵉ grossesse, tumeur faisant saillie par le col, enlevée à la pince (après examen histologique d'un fragment).	Tumeur comme une fève, de 2 cm. sur 0,5, à surface inégale, rouge, molle.	Deux couches, compacte et spongieuse, avec grosses cellules déciduales. Vaisseaux assez nombreux. Glandes très abondantes. — Même structure qu'une caduque jeune.	Polype muqueux ayant subi une métamorphose déciduale.
VII *Hoche-Briquel* 1903	41 ans, VI pare. 4 avortements au 6ᵉ mois. Accouchement à terme en 1888. 3 jours après un accouchement au 8ᵉ mois, expulsion d'une tumeur sans souffrance.	Tumeur pesant 40 gr. de 12 mm. 5 de long sur 39 à 18 mm. de large et 24 à 11 cm. d'épaiss. Caillots sur une extrémité, et le tiers supérieur. Canal contenant du sang dans les deux tiers inférieurs.	Structure presque exclusivement déciduale, répondant à la structure de la couche compacte de la caduque de grossesse. Dans les portions centrales, grande richesse en espaces sanguins. Thromboses disséminées et dégénérescence tributaire. Quelques vestiges glandulaires à la périphérie.	Hyperplasie déciduale massive d'une portion de caduque utérine vraie, développée dans un recessus de la cavité utérine. (Utérus fibromateux.)

Küstner appelle lui aussi son cas : *Déciduome* et le définit : « une tumeur de la muqueuse utérine édifiée sur des débris de véritable caduque de grossesse. »

Klotz admet aussi le terme *déciduome*, le considérant comme le plus propre à appliquer à son cas particulier : tumeur de composition élémentaire et de structure identique à celles de la caduque sérotine, de nature conjonctive, et que sa richesse en éléments glandulaires fait rapprocher des adénomes.

Falk, tout en ayant employé dans sa description les expressions « tumeur » et « néoplasme », conclut qu'il n'a pas affaire à un néoplasme, mais à un polype placentaire où la caduque est dans un état de vitalité et de prolifération spéciale.

Hitschmann adopte le terme d' « adénome vrai de la caduque », meilleur à son sens que celui de « déciduome bénin ».

Stolper interprète son observation en tant que « métamorphose déciduale d'un polype glandulaire sous l'influence d'une grossesse en évolution ».

Rappeler la dénomination et l'interprétation données par chacun de ces auteurs pour son propre cas, n'est pas suffisant : il est nécessaire d'étudier dans ces observations les caractères qui s'y révèlent comme les seuls importants : rapports avec la grossesse et la délivrance, rapports avec le délivre, forme et dimensions, analogie avec la caduque, et plus particulièrement avec l'une de ses parties.

1° C'est dans le cas de Küstner que la tumeur fut observée au stade le plus jeune de la gravidité : extraite avec la pince de Schultze un mois après avortement de 6 semaines; Stolper : extraite à la 6e semaine d'une grossesse terminée par un avortement au 3e mois; Falk : extraite 6 semaines après un avortement d'un mois; Maïer : expulsée immédiatement avant un œuf abortif de 5 mois; Hitschmann : expulsée spontanément après un accouchement normal; Klotz : extraite 2 ans après un accouchement normal, après 2 ménorrhagies périodiques successives suivies d'hémorrhagies persistantes depuis 5 semaines et jugées non symptomatiques d'un avortement précoce.

Dans notre cas : tumeur expulsée 3 jours après un accouchement à la fin du 8e mois.

2° Dans les 2 cas observés après avortement (1 mois et 6 semaines après), ceux de Küstner et de Falk, existaient à la face interne, des villosités choriales.

3° Malgré le terme de tumeur employé par la plupart des auteurs, les produits pathologiques étudiés présentaient des dimensions parfois très minimes : Küstner : 2 masses d'un centimètre de diamètre; Stolper : 2 centimètres sur 0,5; Falk : 2 centimètres sur 0,75; Hitschmann : 8 centimètres sur 4 et 25; Klotz : œuf d'oie; Maïer : 9 sur 7 et 3.

Dans notre cas : 12cm,5, sur 18 à 39 millimètres, et 11 à 24 millimètres.

4° L'analogie de structure avec la caduque est invoquée par tous. Les quelques différences proviennent de l'âge particulier de la caduque invoqué comme terme de comparaison : caduque de 4 semaines selon Falk, au 1er mois d'après Küstner, caduque jeune pour Stolper, aux premiers mois selon Klotz; Hitschmann et Maïer n'en précisent pas l'époque.

Pour nous le terme de comparaison est aussi la caduque, à son plein développement.

5° Dans les cas de Histchmann et Stolper, la structure est d'une part compacte, d'autre part spongieuse, plutôt compacte pour Falk, plutôt alvéolaire pour Küstner; elle est franchement glandulaire dans le cas de Klotz, franchement compacte dans celui de Maïer. Toutefois Küstner et Falk décrivent une couche profonde analogue à la muqueuse utérine.

6° L'âge des malades, non indiqué par Stolper (Vpare), était de 33 ans (Klotz VII), 36 ans (Hitschmann II), 40 ans (Maïer III), 42 ans (Küstner IX), 44 ans (Falk XVI). Il est de 41 ans dans notre cas (VI).

7° Dans le cas de Stolper, nous relevons une endométrite ancienne avec érosions du col[1]. Dans notre cas, l'utérus était fibromateux.

1. Dans le cas de Maier, la femme mourut quelques mois après d'une tumeur maligne (Hegar, *loc. cit.*).

Ces observations ne sont pas superposables. Quelques-unes se détachent dès l'abord par un caractère particulier : la présence de villosités choriales : cas de Küstner et de Falk.

Or, Küstner décrit des productions d'un centimètre chacune, ne précisant même pas, malgré l'écart de leur insertion sur l'endomètre si l'une seule ou toutes deux présentent des villosités choriales; il les publie sous le titre de : Rétention de la caduque, déciduome, adénome de l'utérus. Au sein de vestiges d'une implantation ovulaire, il est naturel d'observer des débris de caduque, et pour peu que les fragments soient importants, que la rétention soit de date récente, il n'est nullement étonnant de trouver le tissu décidual en couche assez épaisse, surtout si l'on considère que ce peut être au niveau du bourrelet marginal du placenta. De plus, 2 ans après [1], lui-même les rapproche de 8 autres cas d'épaississements diffus de la caduque sans vestiges placentaires, en réalité, bourrelets de muqueuse et non pas tumeurs, nullement à différencier des endométrites hyperplasiques. Ces cas sont à rapprocher de ceux publiés antérieurement par Hegar et Maïer [2] et Kaltenbach [3] où il s'agit de lésions diffuses de la caduque du ressort de la syphilidologie et pouvant être rapprochés des autres maladies syphilitiques utérines en tant que : *Endometritis hyperplastica decidualis diffusa syphilitica* (Klotz, 1887).

Quel est le sens véritable de l'observation de Falk? C'est un polype placentaire datant de 4 semaines, que l'auteur a jugé avec raison digne d'être publié, parce qu'il y avait observé un processus prolifératif spécial de la caduque, chose exceptionnelle dans des cas semblables, ainsi qu'il avait pu s'en rendre compte personnellement par l'étude de plusieurs autres polypes placentaires. Lui-même dénie toute nature néoplasique et le donne comme cas isolé.

Il reste donc 4 observations, plus la nôtre; le moment est venu d'interpréter celle-ci.

1. O. Küstner Beiträge zur Lehre von der Endometritis, Iéna, 1883.

2. Hegar und Maier, Beiträge zur Pathologie des Eies (*Virchow's Archiv*, 1871, Bd. 52, Heft. 2, S. 161-192, mit Tafel I).

3. R. Kaltenbach, Diffuse Hyperplasie der Decidua am Ende der Gravidität (*Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.*, 1878, Bd. 2, S. 225-231).

Sans que, dans notre observation. nous ayons prononcé le mot de fibrome utérin, le médecin traitant n'ayant pas précisé son diagnostic, l'existence d'une tumeur volumineuse de l'utérus, manifeste après la délivrance et pendant l'évolution, perçue par la malade elle-même sous la forme d'une masse adjacente à l'utérus gravide, l'existence de cette tumeur n'éveille en notre esprit que la possibilité d'un fibrome. En tous cas, la cavité de l'utérus était amoindrie, à tel point que l'enfant à sa naissance était presque « filiforme », présentant une tête à diamètres normaux pour un poids total de 900 grammes. Dans ces conditions nous sommes autorisés à croire que l'œuf s'étant développé du côté opposé à la tumeur, c'est-à-dire vers la gauche, il devait rester, dans la région tubo-utérine droite en arrière de la tumeur fibreuse, un recessus non utilisé dans l'expansion de l'ovoïde ovulaire et qui a dû, au cours de l'évolution de la grossesse, subir une augmentation légère en rapport avec la distension de la cavité utérine. Nous croyons que cette partie accessoire de la cavité utérine ayant éprouvé quant à sa muqueuse la même métamorphose déciduale que le reste de l'endomètre, a dû se combler graduellement par l'épaississement progressif de la caduque à ce niveau. La tumeur que nous avons étudiée serait en quelque sorte le moule de cette cavité accessoire. Elle n'aurait peut-être — sauf à l'une de ses extrémités l'extrémité évasée que pour la facilité de la description nous avons nommée : supérieure — pas été en rapport avec les membranes ovulaires. Au cours de la croissance de l'œuf, lors de la venue au contact, puis de la fusion de la caduque réfléchie avec la caduque utérine, celle-là est passée au seuil du recessus, n'ayant pu s'insinuer dans sa profondeur. On peut s'expliquer ainsi la persistance d'un étroit canal central, phénomène en tous points analogue à ce qui se passe au sein même du tissu décidual, après la chute de l'épithélium d'une glande dont les parois, malgré cette desquamation, ne se soudent pas entre elles.

D'ailleurs, cette réaction gravidique déciduale du chorion de la muqueuse utérine dans un point éloigné de tout contact ovulaire n'a rien qui puisse nous étonner. On sait,

en effet, que quel que soit le siège d'implantation du parasite fœtal, tout le tractus génital réagit sympathiquement, et que, même lors d'une grossesse extra-utérine, tubaire, ovarienne, on peut rencontrer la métamorphose déciduale du tissu conjonctif bien spécial qui forme le stroma de la muqueuse de l'utérus, de la trompe, aussi bien que le stroma superficiel de l'ovaire.

Ainsi donc cette formation pathologique que nous avons étudiée ne serait que l'expression exagérée d'un processus physiologique. Et malgré son apparence de tumeur qui avait inquiété et le médecin et la malade, il faudrait lui refuser tout caractère néoplasique et la considérer comme résultant d'une hyperplasie considérable déciduale d'une région de la muqueuse utérine. Cette hyperplasie considérable, développée à notre sens à la faveur d'une disposition anatomique pathologique, est, d'une part, attribuable à cette réaction sympathique du chorion muqueux que nous avons rappelée, et d'autre part à l'état de nutrition surabondante que subissent dans la grossesse toutes les portions des tissus utérins.

Il y avait donc une aire déciduale indépendante de l'œuf, intra-utérine et néanmoins parovulaire. Après l'expulsion de l'œuf et du délivre, l'utérus revint sur lui-même, évidemment se rétracta au niveau du recessus comblé par cette masse déciduale, tendant ainsi à expulser ce contenu. En même temps les conditions de nutrition avaient changé ; les vaisseaux s'affaissaient, les lacunes de la spongieuse se tassaient, et il en résultait du côté de la couche compacte des troubles variés de circulation : stase, œdème et thromboses, troubles récents, puisque les tissus du ressort de ces lésions présentaient un état de dégénération peu avancée encore. Par le fait de ces conditions mécaniques et de moindre nutrition, le détachement de cette masse se fit par déchirure au niveau de sa partie la moins résistante, dans la zone intermédiaire des couches compacte et spongieuse, en une région toute superficielle de celle-ci.

Malgré le grand nombre de lymphocytes constatés à l'examen des coupes, il nous faut rejeter tout processus inflammatoire et ne les considérer que comme des éléments

migrateurs, qui, à la faveur de la stase et de l'œdème, ont envahi un tissu en voie de désintégration. Par contre, le meilleur critère que nous ayons pour juger de cette question est peut-être cette notion clinique : qu'aucun trouble utérin n'eut lieu par la suite.

L'ensemble de la pièce reproduit la structure de la caduque avec ces deux différences : 1° que la couche compacte a une épaisseur énorme (hypertrophie d'une portion de caduque demeurée « caduque utérine vraie » pendant tout son développement, à la faveur d'une nutrition exagérée et dans un recessus spécial) ; 2° que la séparation s'est produite à un niveau tout superficiel de la couche spongieuse (conditions terminales de nutrition moindre, cause mécanique).

En résumé, il s'agit dans notre cas d'une production hyperplasique de nature déciduale, qui s'est développée durant une grossesse dans un utérus fibromateux.

Maintenant que nous avons exprimé notre façon de comprendre et d'interpréter cette formation, nous croyons utile de jeter un regard d'ensemble sur les quatre cas analogues que nous avons tous gardés, et d'en dégager quelques conclusions sur le siège de ces néoplasmes et sur leur étiologie.

Dans le cas de Maïer, c'est une véritable tumeur prævia ; dans celui de Klotz, où l'auteur nie à tort la possibilité d'un avortement très précoce, la tumeur faisait saillie par le col. Dans l'observation de Hitschmann elle était libre dans l'utérus aussitôt après l'expulsion du délivre ; dans celle de Stolper, le siège était prævia ; nous avons vu que chez notre malade l'expulsion avait eu lieu trois jours après celle du délivre.

Y a-t-il entre ces faits des différences fondamentales ? Non. Dans tous ces cas le placenta et les membranes étaient complets ; le fait à retenir, c'est l'indépendance des tumeurs vis-à-vis des membranes. Ces néoformations, expulsées (ou extirpées) avant ou après l'œuf, proviennent par conséquent de régions où la fusion de la caduque ovulaire ou réfléchie avec la caduque utérine vraie n'avait pas eu lieu. Il y avait de plus un rapport entre leur volume et leur territoire d'origine. Les tumeurs se présentaient ou comme des polypes

juxtacervicaux (Klotz, Stolper), ou comme des formations détachées (Hitschmann, Maïer, nous-mêmes). On sait que l'orifice interne du col, normalement imperméable, n'est plus une barrière infranchissable quand un polype s'y est insinué et occupe son niveau. Il peut, dans ces conditions, sinon subir dans sa muqueuse elle-même une métamorphose déciduale analogue à celle d'un diverticule de la cavité même de l'utérus, tout au moins contenir un polype d'origine intra-utérine qui, lui, a subi cette métamorphose.

Et ainsi les 5 cas étudiés se divisent en 2 groupes ressortissant :

a) au remaniement décidual d'une néoformation préexistante, auquel conviendrait le nom de : transformation déciduale hyperplasique d'un polype glandulaire;

b) à l'hyperplasie déciduale massive d'un territoire de l'endomètre isolé de l'œuf en développement, avec un caractère objectif de néoformation.

Ce sont en effet les deux termes qui doivent nous servir dans la définition de cette sorte de tumeur : en premier lieu, le caractère cliniquement temporal; en second lieu, la structure hyperplasique déciduale.

Nous avons pu nous rendre compte, au cours de la lecture des travaux précités, que les auteurs avaient été réellement embarrassés la plupart du temps lorsqu'ils avaient voulu donner un nom à la lésion qui avait été l'objet de leur étude. Leurs descriptions mêmes et leur interprétation n'ont pas été à l'abri de toute critique, et nous avons relevé à leur sujet diverses opinions souvent contradictoires. Les rapporter serait allonger inutilement notre travail.

On a pu se rendre compte par la terminologie et les définitions proposées par ces auteurs (p. 516) de l'incertitude qui planait sur cette question.

Un point très curieux à noter, c'est que, dans les observations que nous avons rapportées, l'expression première : déciduome, n'a plus été employée après Klotz (1887).

Ce mot néanmoins devait vivre, mais en ayant une fortune toute différente. Dévié de son sens véritable, il servit

à désigner plus tard des tumeurs utérines malignes, non point exclusivement déciduales (déciduome malin) et des rétentions partielles ou des polypes placentaires (déciduome bénin).

Créé en 1876 par R. Maïer, le mot « déciduome » fut repris à nouveau dans une séance mémorable par Sänger[1] le 16 juillet 1888, sous le titre : « déciduome malin à métastases ». Trois ans plus tard[2], le même auteur, au Congrès de Leipzig, lui substitua l'expression « sarcome déciduocellulaire ou déciduosarcome » (après avoir discuté les « déciduomes » des premières observations que nous avons reproduites). Il s'agissait alors de tumeurs malignes, excessivement malignes, dont de très nombreux cas ont été depuis publiés et qui, depuis le travail sensationnel de Marchand[3], en 1895, furent distraites du cycle sarcomateux pour être rangées à côté des épithéliomas. Et cependant le « déciduome malin » est resté, expression archaïque appliquée à tort à des tumeurs reconnues aujourd'hui comme de nature placentaire, ou plus exactement peut-être tératoïde, et pour lesquelles le mot exact est celui de « placentome » proposé successivement par Beffel[4], A. Herrgott[5], Bonnaire et Letulle[6]. C'est sous ce titre, du reste, que l'un de nous se propose d'en retracer l'histoire dans sa prochaine thèse inaugurale.

Quant aux *déciduomes bénins*, leur nature ne fut jamais

1. Sänger, Zwei aussergewöhnliche Fälle von Abortus (*Gesells. f. Geburtsh. zu Leipzig*, 370 Sitzung am 16 juli 1888; *Centralb. f. Gynäk.*, 1889. Bd. 13, n° 8, S. 132-133). (La 1re observation seulement).

2. Sänger, Ueber « Deciduome » (*Verhandl. der deutschen Gesells. für Gynäk.*, *4ter Kongress zu Bonn*, 1891, Leipzig, Breitkopf u. Härtel, 1892, S. 333-339).

3. F. Marchand, Ueber die sogen. « decidualen » Geschwülste, im Anschluss an normale Geburt, Abort, Blasenmole und Extrauterinschwangerschaft (*Monatsschr. f. Geb. u. Gyn.*, 1895, Bd. 1, Heft. 5, S. 419-438, Heft. 6. S. 513. 561. Mit 2 Taf. u. 3 Abbild).

4. John Marshall Beffel, Malignant Placentoma (*The Amer. gynecol. and obst. journal*, 1898, vol. XIII, n° 4).

5. Alph. Herrgott, Discussion à la suite de la communication de Vautrin Placentome utérin. Hystérectomie abdominale totale (*Soc. de médecine de Nancy*, séance du 13 novembre 1901 ; *C. R. annuels des procès-verbaux des séances*, années 1901-1902, Nancy, 1902, p. 14).

6. Bonnaire et Letulle, Le déciduome malin dans ses rapports avec la môle hydatiforme (Les Placentomes) (*Revue de Gynéc. et de Chir. abd.*, t. V, 1901, n° 4, juillet-août, p. 557-576, 5 fig. et 2 pl.).

exactement définie. Considérés par Goret[1] comme des débris placentaires adhérents et sclérosés, ils furent interprétés par Hartmann et Toupet[2] comme des polypes placentaires présentant des signes de vitalité et de prolifération. Ils en rapprochaient les observations de Anna Klasson[3] et de Lejars[4], où le déciduome bénin était un simple polype placentaire ou fibrineux. Durante[5] le considérait comme un intermédiaire entre le polype fibrineux et le déciduome malin. Ce terme, oublié à juste titre, fut repris récemment par Richelot[6] pour désigner « des lésions hypertrophiques résultant de la prolifération de la muqueuse autour d'îlots adhérents de membranes », à tout prendre, des « métrites déciduales », de « faux polypes ».

Maïer avait créé avec raison le terme : déciduome pour désigner une formation d'aspect néoplasique de structure toute spéciale, et, pour préciser davantage, le qualifiait de : *déciduome vrai*. Il fut appliqué par la suite à des tumeurs malignes crues d'abord sarcomateuses, reconnues plus tard épithéliales, admises aujourd'hui comme étant de nature tératoïde : ce fut le *déciduome malin* (groupe réellement homogène, faussement ainsi dénommé depuis 1895). Sous le nom de *déciduome bénin*, on réunit les lésions les plus diverses, de nature placentaire, de forme polypeuse ou d'essence inflammatoire.

Ces deux dernières dénominations sont donc périmées.

1. Charles Goret, De la rétention prolongée de l'arrière-faix après avortement (Déciduome bénin) (*Thèse de Paris*, 1893-1894, n° 475).

2. Henri Hartmann et Paul Toupet, Des conséquences tardives de la rétention partielle ou totale du placenta (endométrite déciduale hémorrhagique, placenta scléreux, déciduome bénin, môle hydatiforme, sarcome choriocellulaire), avec 7 fig. (*Annales de Gynéc. et d'Obstét.*, 1895, t. XLIII, avril, p. 285-306).

3. Mme Anna Klasson, Contribution à l'étude des faux polypes de l'utérus (*Ann. de Gyn. et d'Obstétr.*, 1899, t. XXXI, février, p. 105-125; mars, p. 191-206).

4. Lejars, *Leçons de Chirurgie*, Paris, Masson, 1895 (Polypes et faux polypes de l'utérus, p. 578).

5. G. Durante, Du déciduome malin ou épithélioma ectoplacentaire (Leçon faite le 16 juillet 1896 à la Charité dans le service du Dr Porak) (*Revue médicale de la Suisse romande*, 16e année, 1896, 20 nov., p. 614-639, fig. 1 à 4 et 20 déc., p. 684-711, fig. 5 à 10).

6. G. Richelot, *Chirurgie de l'utérus, du vagin et de la vulve*, Paris, O. Doin, 1902, p. 441-442.

Si un gynécologue anglais, Eden[1], a ironiquement reconnu dans le déciduome malin « le dernier enfant prodigieux des pathologistes continentaux », il n'en demeure pas moins vrai que ce terme a servi à désigner exclusivement les actuels placentomes. Les déciduomes bénins, par contre, n'ont jamais formé qu'une agglomération hétérogène, et non pas un groupe réel. Il était, du reste, tout aussi inexact d'appliquer, malgré les épithètes surajoutées, le terme déciduome (qui implique l'idée de caduque) à des tumeurs utérines malignes ou à des rétentions placentaires.

C'est Maïer qui avait vu juste ; nous nous rangeons dans une certaine mesure à son avis et reconnaissons qu'à son observation s'applique bien l'étiquette : déciduome vrai. Toutefois, à considérer de tels cas, il ne peut y avoir néoplasme que dans l'idée de l'accoucheur ou du clinicien au moment même de la constatation *in situ* ou de l'expulsion. Pour l'histologiste, cette idée de néoplasme est à rejeter ; il n'y a pour lui dans ces cas, nous l'avons montré, que l'expression anormalement exagérée d'un processus physiologique.

Ainsi donc, à notre point de vue exclusivement histologique, nous devrions dénommer ces formations pathologiques : hyperplasies massives de la caduque ; mais, pour ne pas oublier leur principal caractère objectif et aussi pour la simplification de la terminologie, nous leur conserverons le nom : « Déciduome » avec l'épithète « vrai », rejetant pour toute autre lésion le même terme « déciduome » qualifié de « bénin » ou « malin », et nous définirons :

Les déciduomes vrais sont des hyperplasies déciduales tumorales, portant sur un territoire de caduque utérine vraie, ou exprimant la métamorphose déciduale d'un polype glandulaire préexistant.

1. T. W. Eden, On the microscopic characters of retained products of conception (*The Edinb. med. journ.*, 1898, vol. IV, n° 5).

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI

Fig. 1. — Périphérie de la coupe ayant servi à la fig. 2. Tissu spongieux formé de grandes cellules fusiformes, creusé de nombreuses lacunes (Grossissement : 27).

v, *v'*, *v''*, vaisseaux sinueux avec parois infiltrées de grosses cellules fusiformes.

Fig. 2. — Région de la même coupe montrant les cellules déciduales de diverses formes. Le tissu tend à se dissocier (Grossissement : 90).

v, vacuoles nucléaires dans les cellules avoisinant la fissure qui se trouve en haut et à droite.
e, espace sanguin sans paroi propre.
l, espace lymphatique contenant des globules blancs.

Fig. 3. — Région où le tissu est dissocié par la sérosité et infiltré de lymphocytes (Grossissement : 133).

Fig. 4. — Région moyenne de la tumeur où les cellules de la couche com pacte sont d'une grande netteté (Grossissement : 133).

v, lacunes vasculaires sans parois propres, avec globules sanguins.
c, cellule déciduale à protoplasma opaque.
c', cellule déciduale à protoplasma clair.
t, tissu fibrillaire interstitiel,

(Hoche)

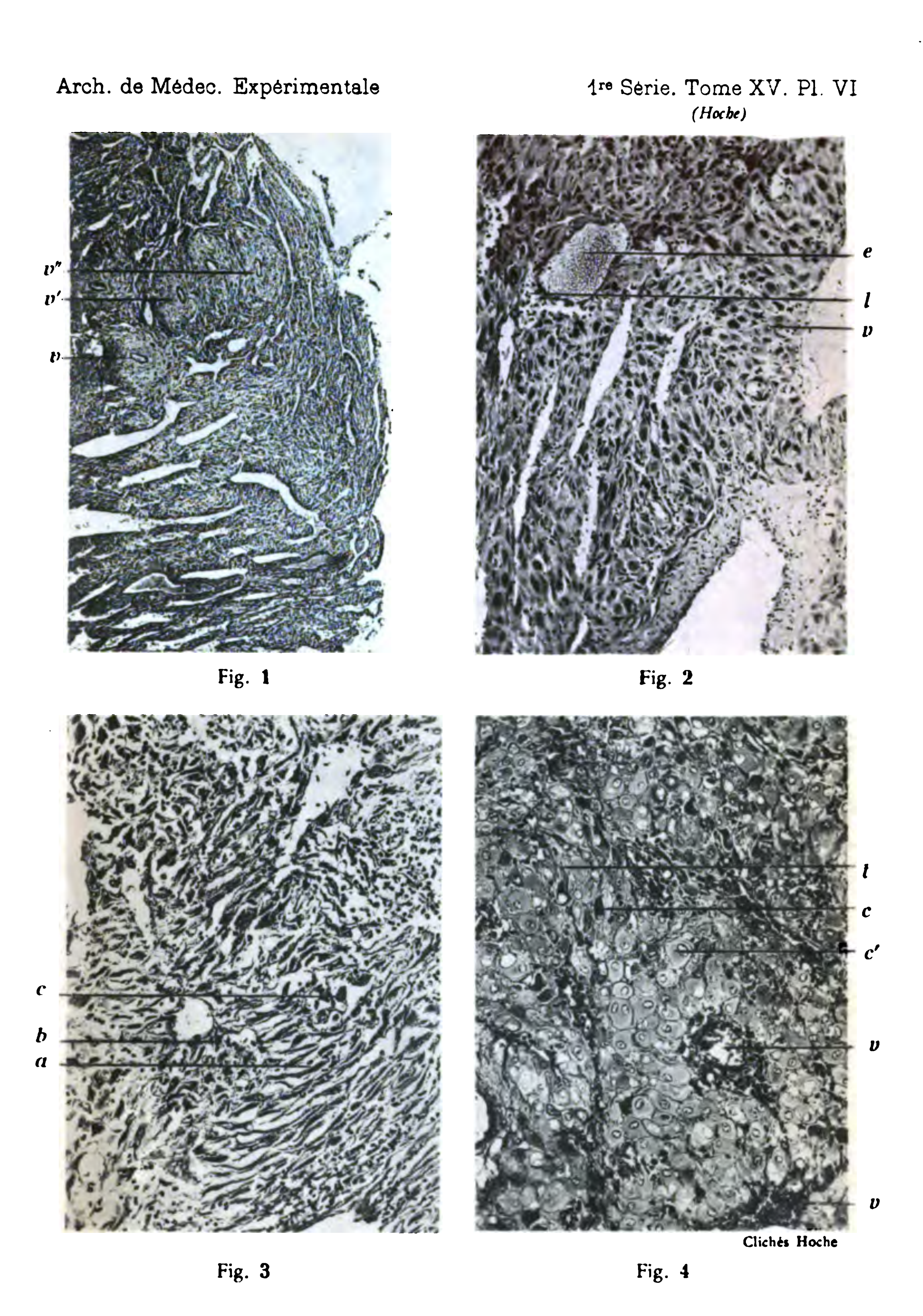


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Clichés Hoche

Masson & Cie, Editeurs

Phototypie Berthaud

III

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE CONNUE EN ARGENTINE SOUS LE NOM DE « MANCHA »

PAR

J. LIGNIÈRES et R. BIDART

Directeur Assistant

de l'Institut national de bactériologie de Palermo (Buenos-Ayres).

A la fin de l'année 1900, M. le D[r] S. Dessy, alors directeur de l'Institut d'hygiène expérimentale de La Plata, et M. C. Griffin, directeur de l'École vétérinaire, faisaient savoir qu'ils avaient rencontré, notamment au Tandil, une affection qui, par ses caractères cliniques et bactériologiques, se rapportait au charbon symptomatique. Malheureusement, leurs études furent interrompues par l'apparition de quelques cas suspects de peste bubonique à Saint-Nicolas.

Le 15 juillet 1901, M. F. Sivori, vétérinaire à la « division de Ganaderia » publiait une étude intitulée : *Le charbon symptomatique. Preuves de son existence dans la République Argentine*. Dans ce travail, l'auteur ne voit aucune différence entre le charbon symptomatique et la maladie observée, et conclut en disant : « Il est suffisamment démontré par les symptômes, les lésions anatomo et histo-pathologiques, par l'examen bactériologique et par l'expérimentation sur les cobayes, les lapins et les moutons, que la maladie des jeunes bovidés, que nous avons observée, est le charbon symptomatique. »

Le 28 octobre 1901, nous avions, à notre tour, l'occasion d'étudier, au Trebol, une épidémie de ce genre, connue sous le nom de *mancha*, c'est-à-dire tache. Depuis, nous avons rencontré quatre fois l'affection et déterminé sa véritable nature. Comme nous allons le voir, cette maladie se distingue très nettement du charbon symptomatique : elle se rapproche et se confond presque avec la septicémie de Pasteur.

Cette constatation, que nous faisions connaître à M. le Ministre de l'Agriculture, dans notre rapport du 14 janvier 1902, a une grande importance pour la République Argentine, qui reste indemne d'une affection aussi grave que le charbon symptomatique.

OBSERVATIONS CLINIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

La maladie frappe exclusivement les veaux de 6 à 10 mois, tandis que les adultes restent sains. La mortalité atteint 2 à 4 p. 100 de l'effectif des veaux, rarement 6 p. 100. En général, on ne voit pas de malades guérir.

Le premier symptôme qui attire l'attention est une forte claudication de l'un des membres postérieurs ou antérieurs. Dans ce cas, si l'on s'approche du malade pour l'examiner, on trouve dans la partie supérieure du membre, surtout sur l'épaule ou la fesse, une tuméfaction plus ou moins volumineuse. Au début, elle est mal délimitée, œdémateuse, chaude, sensible, de consistance assez homogène, et permet encore la marche. Plus tard, tout en augmentant de volume et sans jamais perdre de son aspect diffus, la tumeur devient crépitante; en son centre, elle donne parfois à la percussion un son tympanique particulier; il y a formation évidente de gaz, véritable fermentation des tissus. A ce moment, la sensibilité et la chaleur de la tumeur diminuent; il semble y avoir un léger mieux. Cependant le malade est absolument impotent, ne peut marcher : il reste en place, en station debout, ou bien étendu tout de son long sur le sol. Son état général est loin d'être normal : on trouve l'animal triste, abattu, inappétent; les pulsations et la respiration sont accélérées, la température atteint et dépasse même 41°. Peu

avant la mort, on constate du ballonnement, des tremblements musculaires.

Les tumeurs peuvent se trouver aussi sur le cou, les côtes, voire même sur les lombes; elles se développent toujours rapidement. Enfin, nous avons observé deux cas où les tumeurs étaient profondes (ilio-spinal) et invisibles à l'extérieur.

La maladie dure en général de vingt-quatre à quarante-huit heures; aux derniers moments de la vie, le malade est couché : si on le relève, il ne peut se tenir sur ses jambes; la respiration est agitée, le pouls petit, la température descend parfois au-dessous de 37°, et la mort survient en général sans grande agitation.

Autopsie. — Lorsque l'on enlève la peau, on ne note rien de bien particulier jusqu'au niveau de la tumeur, où le tissu conjonctif est infiltré de sérosité rouge groseille, sous forme d'œdème gélatineux plus ou moins abondant. Toute la surface de la tumeur laisse sur la peau une grande tache foncée, d'où le nom de *mancha*, donné à la maladie[1].

Lorsqu'on incise la tumeur, qui est crépitante à la pression, on trouve les muscles situés à la périphérie, infiltrés, d'un rouge brunâtre. Vers le centre les muscles sont plutôt secs, friables; les fibres dilacérées par les gaz ont une teinte brun violacé, presque noire : elles ont subi la dégénérescence vitreuse de Zencker. Le tout répand une forte odeur butyrique (beurre rance). Par l'exposition à l'air, la teinte foncée s'atténue, elle devient plus rouge sur la coupe des muscles, sauf vers le centre. Les ganglions voisins des tumeurs sont hypertrophiés et surtout infiltrés. Les muscles des autres parties du corps et les ganglions ne paraissent pas altérés.

Dans la cavité abdominale, seule la rate est plus volumineuse et plus molle qu'à l'état normal; les reins sont foncés, leur capsule s'enlève facilement, et, sur leur coupe, on distingue une teinte grisâtre de la couche corticale.

L'urine, toujours foncée, ne contient ni hémoglobine, ni globules rouges.

1. Cette désignation correspond au sens du mot charbon, en français.

Le foie paraît normal ainsi que les intestins. Sur ceux-ci, cependant, on constate parfois, surtout dans les dernières portions, une infiltration séro-sanguinolente; l'épiploon est alors parsemé de quelques petits foyers hémorrhagiques, comme si l'infection s'était faite par cette voie. Les séreuses péritonéale, pleurale et péricardique sont normales ou montrent parfois des ecchymoses. Le muscle cardiaque est cuit, friable, de teinte grisâtre; il présente assez souvent des plaques hémorrhagiques. Le sang, noir en général au sortir des vaisseaux, se coagule et rougit à l'air.

Les poumons sont sains.

DIAGNOSTIC

Les symptômes et les lésions, que nous venons d'esquisser ne se rapportent pas au charbon bactéridien (fièvre charbonneuse); de plus, l'examen du sang et de la rate démontre l'absence de la bactérie de Davaine.

Dans la sérosité et les muscles de la tumeur, on trouve des microbes en abondance. Ceux de la sérosité sont surtout constitués par des bâtonnets droits, généralement courts, de 6 à 8 μ de long sur 1 μ de large, isolés ou rarement bout à bout par deux ou trois articles. On en trouve rarement de longs : 20 à 30 μ de long sur 1 μ de large. Quelques microbes sont renflés, ovales (clostridium); enfin, on peut trouver également quelques sporulés.

Ces derniers sont surtout nombreux dans les muscles, où l'on rencontre aussi les précédents. La spore peut se trouver au milieu ou à l'une des extrémités du bacille; parfois, on en voit une aux deux bouts. Suivant la position et le développement de la spore, on a des formes distinctes, en raquette, en fuseau, en massue, en battant de cloche.

Les spores sont d'autant plus nombreuses qu'on a attendu plus longtemps pour faire l'autopsie.

A la surface du foie, on ne voit pas de microbes sporulés, mais les bacilles sont beaucoup plus longs, parfois vibrioniens.

La méthode de Gram-Nicolle et surtout celle de Claudius colorent bien ces microbes; les spores seules restent claires.

Si l'on tient compte de la marche de la maladie, des lésions, de l'odeur de beurre rance exhalée par la tumeur, de l'aspect des microbes rencontrés, on est porté à croire à la présence du charbon symptomatique; cependant, l'étude expérimentale nous démontre que nous avons affaire à une affection spéciale, différente du charbon à tumeurs, classique.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Comme le bacille de la septicémie gangreneuse et celui du charbon symptomatique, le microbe de la *mancha* se présente sous des aspects divers, soit dans les tissus, soit dans les cultures : ce sont des bâtonnets courts, de 6 à 8 μ de long sur 1 μ de large, ordinairement isolés; des formes vibrioniennes de 40 μ et plus de longueur, composées parfois d'articles inégàux; des formes épaisses en fuseau, rappelant assez certaines levures; enfin des bacilles présentant une spore, soit en leur milieu, soit plutôt à l'une des extrémités (raquettes, battants de cloche), soit même aux deux (haltères). Dans les sérosités retirées récemment du cadavre encore chaud, et dans les cultures de huit à dix heures, les formes bacillaires ou vibrioniennes sont douées de mouvements de translation, surtout ondulatoires, et de reptation. L'oxygène de l'air arrête assez rapidement les mouvements de ces microbes.

Les méthodes de coloration simples, ainsi que le Gram-Nicolle ou le Claudius, réussissent à bien colorer le protoplasma microbien, mais laissent la spore claire.

Après coloration des cils, on trouve ceux-ci très nombreux et répandus aux extrémités, comme sur les côtés des bacilles.

CULTURES ANAÉROBIES

Bouillons. — Le bouillon simple est un milieu moins favorable que le bouillon peptoné. Dans celui-ci, après douze à dix-huit heures, le liquide est complètement trouble : on constate, en agitant un peu, la présence de flocons plus ou moins nombreux au fond du tube. Si l'on fait à ce moment une préparation, on trouve surtout la forme bacillaire, sou-

vent mobile; les spores ne commencent guère à se former qu'à partir de la vingtième heure (fig. 1).

Plus tard, le trouble s'éclaircit et, après quatre ou cinq jours, le milieu, qui n'a pas changé de réaction, est généralement éclairci; il reste un dépôt formé presque exclusivement par des spores. Les spores jouissent, comme celles du charbon symptomatique et de la septicémie, d'une grande

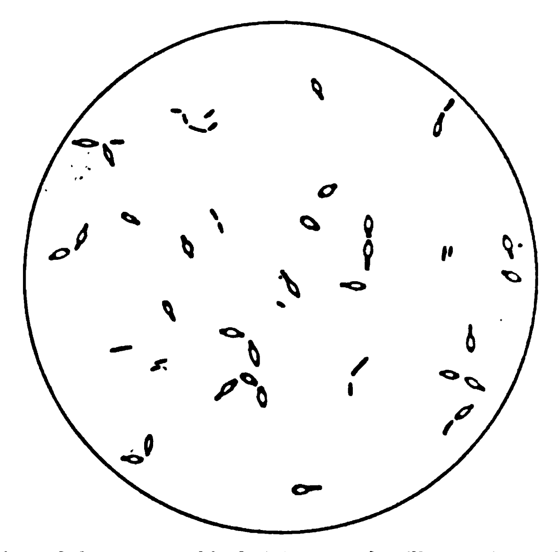


FIG. 1. — Culture anaérobie de 5 jours en bouillon peptone-sérum.

résistance, tant au vieillissement qu'à la chaleur et aux antiseptiques; le moment de leur formation et leur abondance sont variables, suivant la nature du milieu de culture, et aussi suivant le produit ensemencé.

L'addition de glycérine ou de sucre n'augmente pas d'ordinaire le développement du microbe; parfois même il le diminue. Lorsqu'il y a du sucre, le milieu devient rapidement acide.

Le bouillon-sérum est, de tous les précédents milieux liquides, le plus favorable à la culture; celle-ci, très abondante, contient de nombreux flocons; les spores s'y forment plus tardivement.

Dans les cultures en bouillon, dès que le liquide se trouble,

on constate la formation de bulles de gaz, surtout si l'on frappe à petits coups la paroi du tube. Toujours, l'odeur de ce gaz est celle de l'acide butyrique : nous l'appellerons fréquemment odeur de beurre rance.

Thé de foin. — En général, dans ce milieu, la culture est légère, mais évidente.

Lait. — En dix-huit ou vingt-quatre heures, le lait est fortement coagulé avec formation abondante de gaz : l'odeur est à la fois butyrique et aigrelette. Le liquide qui surnage au-dessus du caillot est en général assez clair; sa réaction est fortement acide. Le caillot n'a aucune tendance à se dissoudre.

Gélose. — A la surface de ce milieu, on voit après vingt-quatre heures de petites colonies si parfaitement translucides qu'elles sont difficiles à voir. Le lendemain, les colonies ont légèrement grandi; elles sont aussi un peu moins transparentes et, à la loupe, quelque peu granuleuses. Dès ce moment, ou un peu plus tard, on voit des colonies qui ont pris une figure toute spéciale, rappelant certains dessins qui se forment quand la vapeur d'eau se congèle en hiver sur les vitres des fenêtres. Cet aspect spécial arborisé a été dessiné très exactement par Liborius à propos du vibrion septique.

En piqûre, le long du trait d'ensemencement, il se fait d'abord, en vingt-quatre ou quarante-huit heures, une traînée assez régulière, plutôt un peu opaque. Après trois ou quatre jours, cette traînée pousse des prolongements plus courts, terminés souvent en boule. A la surface, colonie très transparente et petite. Il y a toujours production de bulles de gaz butyrique, surtout dans le liquide de condensation et entre la gélose et les parois du tube. Parfois, les bacilles prennent un volume variable; à côté de formes fines, on en trouve d'épaisses, irrégulières comme celles que nous indiquons (fig. 2). Dans la gélose, le troisième jour, nous avons trouvé beaucoup de bacilles sporulés.

Gélose de Wurtz. — D'abord virée, puis ensuite complètement décolorée. Après vingt-quatre jours nous avons vu le milieu reprendre une coloration rouge clair.

Gélose glucosée et *gélose glycérinée*. — Ces milieux ne sont pas plus favorables que la gélose-peptone ordinaire.

La *gélose-gélatine* et la *gélose-sérum* donnent des cultures très riches. Ces milieux sont préparés en mélangeant purement la gélatine ou le sérum (2 à 5 p. 100) à la gélose, au moment où celle-ci atteint 48°-50° environ. On ne doit pas stériliser après.

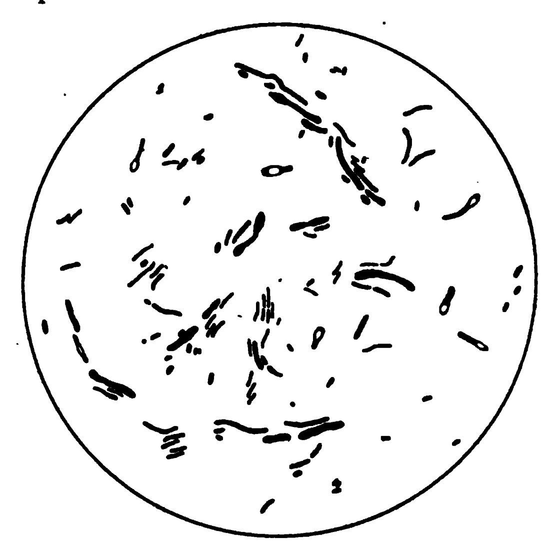


Fig. 2. — Une seconde culture anaérobie de 3 jours sur gélose.

Gélatine. — En plaques, après vingt-quatre heures, rien de visible; mais, le deuxième jour, on voit apparaître de petits points arrondis de liquéfaction, tellement transparents qu'on ne distingue pas de culture. Les jours suivants, les colonies deviennent légèrement visibles sous forme de petits nuages discrets; la liquéfaction marche très vite et réunit toutes les colonies; le cinquième jour, toute la gélatine est liquéfiée, trouble; elle laisse exhaler une forte odeur de beurre rance. A ce moment, on trouve au microscope beaucoup de bacilles sporulés.

En stries, la liquéfaction est aussi le premier phénomène observé, tellement la culture reste transparente. Après trois jours, la surface de la gélose montre un canal de liquéfac-

tion assez large avec quelques nuages blanchâtres au fond. Le cinquième jour, tout le milieu est liquéfié et trouble.

En piqûre, la liquéfaction commence avec la formation de petits flocons bleuâtres très transparents. Trois jours après l'inoculation, presque toute la partie supérieure de la gélatine est liquéfiée. Après cinq jours, tout le milieu est liquéfié et trouble. Il y a toujours formation de bulles de gaz à odeur butyrique.

Sérum coagulé de bœuf. — La culture forme à la surface une pellicule très mince, visible surtout par transparence. Quoique l'ensemencement n'ait été fait qu'à la surface du sérum, il se produit bientôt une abondante culture dans la substance même du milieu, avec formation de bulles gazeuses qui font éclater le sérum sous la forme de nombreuses cavités, plus ou moins analogues aux yeux du fromage de Gruyère. Le liquide du fond devient de plus en plus abondant, à mesure que les jours s'écoulent; il est trouble, floconneux même : il résulte de la liquéfaction partielle du sérum. Cette liquéfaction est d'autant plus facile et plus rapide à obtenir, que le sérum était moins fortement coagulé. On observe mieux encore la peptonisation de l'albumine coagulée quand on en dépose quelques petits cubes dans un tube de bouillon peptoné ensemencé. Les bonnes cultures sur sérum solidifié donnent souvent l'impression d'une fermentation tumultueuse; il y a, en effet, formation abondante de gaz butyrique.

Pomme de terre ordinaire. — Jamais de culture visible. Si, après sept à huit jours d'étuve, on prélève un peu de substance à la surface du milieu, souvent on ne voit aucun bacille. Parfois, cependant, on constate une évidente pullulation constituée par des bacilles réguliers, peu épais, isolés ou en courtes chaînettes; on en trouve en spirales; d'autres sont épais, ovales ou presque arrondis; rares sont les formes en raquette, mais on trouve des spores libres. Il y a formation de gaz butyrique.

Pomme de terre glycérinée. — Jamais non plus de culture visible, mais, comme pour la pomme de terre ordinaire, on peut, par coloration du produit de grattage, constater une multiplication du microbe ensemencé.

Indol. — Si l'on traite par l'azotite de potasse une culture en bouillon-peptone pancréatique, âgée de 3 à 5 jours, on ne voit ordinairement rien de net au point de vue de l'indol.

Par contre, en employant le nitro-prussiate de soude, on obtient, après vingt-quatre heures la réaction bleue très nette de l'indol[1].

CULTURES EN PRÉSENCE DE L'AIR

Le microbe de la « mancha » est surtout anaérobie; il ne

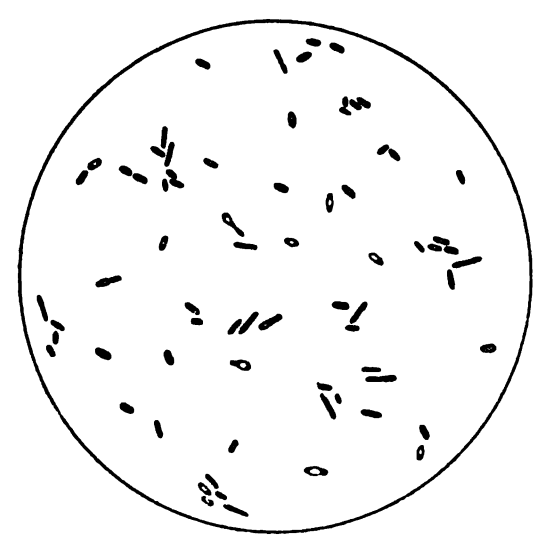


Fig. 3. — Culture aérobie de 18 heures en bouillon peptone, ensemencée avec du sang de mouton.

pousse jamais sur les milieux solides en présence de l'air. Cependant, si on l'ensemence dans des milieux liquides favorables, il donne manifestement une première culture et souvent même une seconde, mais les séries sont impossibles.

On peut obtenir une bonne culture pure en ensemençant dans un tube à essai, contenant 10 centimètres cubes de bouillon-peptone, environ 1/2 centimètre cube de sang provenant d'un pigeon mort de « mancha » inoculée.

1. Cette réaction existe aussi pour la septicémie et le charbon symptomatique; mais elle est moins forte dans cette dernière maladie.

Dès le lendemain, on trouve des bulles de gaz à la surface du milieu et une grande quantité de bacilles spécifiques. Avec 1 centimètre cube de cette première culture, on en fait une seconde, en ensemençant en bouillon-sérum. Cette deuxième culture est très évidente comme la première : on ne peut guère aller plus loin.

Le développement peut aussi très bien se faire en présence de l'air, en partant d'une culture dans le vide qu'on ensemence en bouillon-peptone-sérum-air (fig. 3). Les cultures en présence de l'air dégagent toujours une odeur de beurre rance; elles ont les mêmes qualités virulentes que celles qui ont poussé dans le vide[1].

INOCULATIONS

Comme matière d'inoculation, on peut prendre le jus musculaire, dont la virulence est toujours très élevée, les sérosités riches également en bacilles spécifiques, et aussi les pulpes d'organes et même le sang, qui ont séjourné de vingt-quatre à quarante-huit heures à l'étuve pour cultiver en pipettes scellées. Dans nos expériences, nous avons, en général, préféré à tous ces produits les cultures pures en bouillon-peptone ordinaire et surtout en bouillon-peptone-sérum.

COBAYE. — Il est très sensible au microbe de la « mancha ».

Inoculation intra-musculaire. — Le 11 janvier 1902, un énorme cobaye mâle est inoculé dans les muscles de la cuisse avec 4 gouttes d'une culture aérobie en bouillon sérum. Huit heures après, la cuisse est grosse, douloureuse et crépitante à la pression, violacée; un œdème inflammatoire s'étend en arrière sur le scrotum. Les poils commencent à se hérisser. Plus tard, l'animal est tout à fait triste, comme fixé dans un coin de la cage, il ne peut marcher. Si on le prend, il pousse de petits cris de douleur et on constate que les lésions ont beaucoup augmenté d'intensité; du point d'inoculation sortent quelques gouttes

1. Le savant professeur Kitt, de Munich, avait constaté déjà la possibilité d'obtenir une culture du charbon symptomatique dans l'air; mais cette découverte rencontrait peu d'adhésions, tellement on était habitué à considérer le *Bacillus Chauvei* comme un anaérobie strict. Cependant, comme nous avons pu le constater, les bacilles du charbon symptomatique, de la septicémie et de la « mancha » donnent des cultures évidentes dans le bouillon-peptone-sérum en présence de l'air.

d'une sérosité rougeâtre, claire. La mort survient sans convulsions, 12 heures après l'inoculation.

Autopsie. — La cuisse inoculée est le siège d'une tuméfaction intense, crépitante; les poils s'y enlèvent avec la plus grande facilité, laissant la peau suintante, violacée. Au point d'inoculation, s'écoule une sérosité rosée, limpide, assez abondante. Les testicules sont œdémateux et violacés; sous le ventre, du côté de l'inoculation, on sent aussi de l'œdème. Lorsqu'on enlève la peau, on trouve un œdème couleur groseille qui part du point inoculé et s'étend sur plus de la moitié de la face inférieure du corps. Les muscles de la cuisse malade sont friables: sur la coupe, une partie de ces muscles a pris une teinte foncée, presque noire; les faisceaux musculaires sont fortement dilacérés par des gaz; on y trouve aussi un œdème gélatineux rouge foncé.

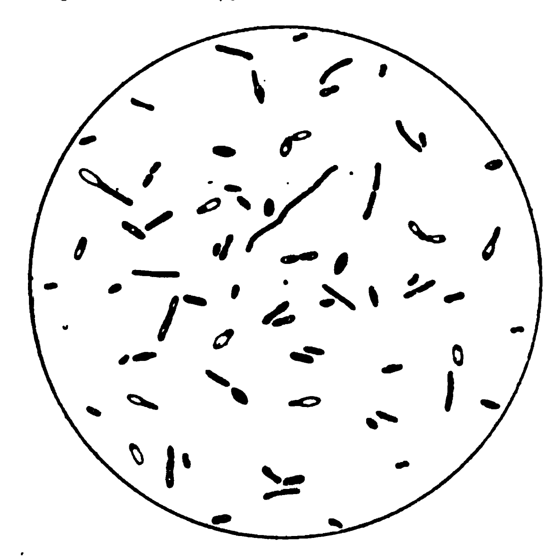


Fig 4. — Culture d'un frottis des muscles du cobaye.

Les muscles du ventre et de l'autre cuisse participent aussi à ces lésions; ils sont violacés et donnent au cadavre un aspect septicémique.

Ces lésions répandent une forte odeur de beurre rance (acide butyrique).

Dans la cavité abdominale, le péritoine est congestionné : il contient très peu de sérosité rosée. Les intestins portent souvent des lésions congestives, rarement hémorrhagiques. La rate est très légèrement épaissie, mais de longueur à peu près normale; le foie ne semble pas changé; les reins sont congestionnés et d'un rouge brun foncé.

La plèvre, le péricarde, les poumons sont seulement hyperhémiés.

Le sang, noir au sortir des vaisseaux, rougit à l'air.

Examen microscopique. — Dans la sérosité de l'œdème, on trouve des bacilles courts, réguliers, des formes en fuseau, de rares bacilles longs et quelques sporulés. Dans les muscles, les sporulés sont plus nombreux et les vibrions plus rares; on voit des formes en levure (clostridium) (fig. 4). Dans le liquide de la séreuse péritonéale, on rencontre surtout des bacilles courts, des formes en fuseau ou levures, des vibrions, mais pas de sporulés. *A la surface du foie, se trouvent d'innombrables bacilles non sporulés, courts et réguliers, ou en navette; mais le plus*



Fig. 5. — Coloration des microbes à la surface du foie du cobaye.

souvent en filaments vibrioniens extrêmement longs (fig. 5), *formés d'articles réguliers ou parfois irréguliers.* Dans la sérosité péritonéale, retirée immédiatement après la mort, les bacilles courts ou longs sont doués de mouvements vermiculaires et de reptation.

Dans le sang frais, on trouve très peu de bacilles; ils sont sous la forme courte, régulière. Quand on a laissé, seulement pendant 24 heures le sang à l'étuve dans des pipettes fermées, on constate une multiplication intense et la formation de nombreuses formes sporulées.

La pulpe de la rate, du foie et des reins montre de rares formes bacillaires.

Les cultures faites avec le sang en bouillon peptone vide sont toujours abondantes.

Inoculation sous-cutanée. — L'inoculation sous la peau marche un peu moins vite que la précédente, mais elle se termine toujours de la même façon. L'œdème sous-cutané crépitant est plus abondant; les muscles qui se trouvent au voisinage du point d'inoculation, sans avoir

une teinte noire, sont colorés en violet foncé; ils sont friables et contiennent en abondance le bacille spécifique sous ses formes habituelles. Les autres lésions sont identiques à celles observées chez le cobaye précédent et les examens microscopiques révèlent les mêmes microbes. L'odeur butyrique des tissus malades est très prononcée.

Lapin. — En général, les lapins adultes résistent à l'inoculation intra-musculaire ou sous-cutanée, tandis que les plus jeunes, — 3 mois et au-dessous — succombent. Quand la mort se produit, elle peut survenir dans les 24 heures et faire des lésions septicémiques, qu'il s'agisse d'animaux adultes ou jeunes.

Forme aiguë. — Le 21 décembre 1901, à 11 heures du matin, nous inoculons dans les muscles de la cuisse un lapin de 2 mois avec 1/4 de centimètre cube d'une neuvième culture anaérobie en bouillon peptone sérum de deux jours. A 6 heures du soir, au point d'inoculation, nous percevons une petite tumeur musculaire crépitante. Température 40°; l'état général est assez bon en apparence. Cependant la mort survient dans la nuit.

Autopsie. — Au point d'inoculation, tumeur crépitante et œdème qui va jusque sous le ventre; les muscles sont foncés, dilacérés par les gaz à odeur butyrique. Il y a beaucoup de sérosité couleur groseille sous le ventre jusqu'au sternum et sur la cuisse non inoculée.

La rate est un peu gonflée, molle et noire; le foie et les reins foncés; les intestins congestionnés; peu de sérosité groseille dans le péritoine. Le sang noir, le liquide péricardique très rouge.

Dans le sang, il y a quelques microbes surtout en vibrions. Dans les muscles de la cuisse, courts bacilles réguliers ou en fuseau, très peu de longs et encore moins de sporulés. A la surface du foie, nombreux bacilles longs, vibrioniens.

Forme lente. — Le 4 janvier 1902, nous inoculons dans les muscles de la cuisse d'un lapin de 3 mois, 1/4 de centimètre cube d'une culture de 2 jours en bouillon sérum vide. Le soir, température 41°.

Le 5 janvier, température 40°,4; forte tumeur crépitante de la cuisse inoculée, état général assez bon.

Le 6 janvier, tumeur un peu diminuée, non crépitante; température, 40°,5, état général bon.

Le 7 janvier, état général moins satisfaisant, abattement; la tumeur non crépitante, peu sensible, est encore assez prononcée. Température, 39°,3.

Le 8 janvier, le patient est très mal, peut à peine se lever, si on le couche sur le côté. Température, le matin, 38°,3. Il meurt à midi.

Autopsie. — Sous la peau, une petite nappe d'un tissu blanc jaunâtre, fibro-purulent; le long du trajet de l'aiguille, dans les muscles, on voit une petite masse du même tissu, mais pas trace de teinte noirâtre. Rien de spécial dans les autres organes ou tissus. Dans les lésions, nous trouvons seulement le bacille inoculé non sporulé.

Au début de nos recherches, ces autopsies nous faisaient penser à la possibilité d'une impureté dans nos cultures. Il n'en était rien cependant, comme nous avons pu le vérifier plusieurs fois. D'ailleurs, on produit des lésions purulentes chez d'autres espèces animales avec une culture pure du bacille de la « mancha », notamment chez les bœufs âgés.

Quand, par exception, les lapins adultes sont tués par l'inoculation, ils prennent la forme lente beaucoup plus souvent que la forme septicémique. On obtient plus facilement celle-ci, en injectant dans les muscles le jus musculaire d'un animal mort en 10-12 heures.

Le sang d'un lapin, mort d'une forme septicémique, peut, en général, être inoculé sans danger sous la peau d'un autre lapin.

Quand on veut inoculer une culture dans la veine, il faut aller très doucement et n'injecter que des doses faibles aux jeunes lapins (1/4 de centimètre cube au plus); sinon, on tue les animaux par intoxication avec des phénomènes d'abattement complet.

Souris blanche. — Le 17 décembre 1901, nous inoculons dans les muscles de la cuisse, 1/4 de centimètre cube d'une culture pure anaérobie de deux jours en bouillon sérum. Deux heures après, l'animal est déjà triste; la cuisse commence à se gonfler. Le soir, tristesse, inappétence; cuisse très grosse. La souris meurt dans la nuit.

Autopsie. — Tumeur classique au point d'inoculation, remplie de microbes; rate et foie non augmentés de volume, mais rouges, congestionnés. On n'observe pas de microbes après coloration du sang.

L'inoculation sous-cutanée tue également la souris.

Rat blanc. — Un rat adulte, inoculé de la même façon et en même temps que la souris, mais avec 1/2 centimètre cube, meurt aussi dans la nuit.

Autopsie. — Tumeur caractéristique, peu œdémateuse au point d'inoculation; rate très légèrement agrandie; foie, intestins, poumons, cœur sains en apparence. Bacilles typiques dans la tumeur. Rien de visible dans le sang.

Chien. — *Inoculation intra-musculaire.*

Le 17 décembre 1901, à 2 heures, un king's Charles d'un an reçoit, dans les muscles de la cuisse, 1 centimètre cube d'une septième culture anaérobie en bouillon peptone sérum. Le soir, à 6 heures, l'animal tient la patte levée; il en souffre, quoiqu'elle soit encore peu gonflée. Température : 40°.

Le 18, à 8 heures du matin, température 38°,8; le malade va très mal, la cuisse est énorme, œdémateuse, froide, d'un violet foncé, crépitante et suintante. Il y a de l'œdème jusque sous le sternum. L'animal ne peut se tenir debout, il refuse toute nourriture, l'abattement est très grand. A 3 h. 1/2, il meurt.

Autopsie. — L'œdème roussâtre et abondant, a envahi le ventre jusqu'aux côtes, les organes génitaux, le périnée et la cuisse non inoculée; dans l'aine, la teinte de la peau est d'un violet noirâtre. Dans l'œdème et les muscles remplis de gaz on trouve beaucoup de microbes, sporulés ou non, en bâtonnets, en fuseau, en battant de cloche. Les muscles malades sont plutôt cuits et fiévreux que secs et noirs; ils répandent une forte odeur butyrique. En dehors du point d'inoculation qui donne l'aspect d'une infection septicémique, les autres muscles sont parfaitement normaux; la rate, le foie, les reins, les intestins en apparence sains. Le sang noir se coagule et rougit un peu à l'air; au miscroscope, on n'observe pas de bacilles.

La culture dans le vide reste stérile et l'inoculation de 1/4 de centimètre cube sous la peau d'un lapin ne produit rien. L'examen de la surface du foie est négatif. En somme, lésion locale et mort par intoxication.

Inoculation sous-cutanée.

Le 21 décembre 1901, à 11 heures du matin, un chien « niato », adulte, reçoit sous la peau de la cuisse 1 centimètre cube d'une neuvième culture anaérobie en bouillon peptone sérum. A 6 heures du soir, on note déjà un peu de tristesse et un fort œdème violacé, à la face interne de la cuisse jusqu'au fourreau, sans crépitation sensible Température 40°,5.

Le 22, au matin, température 39°,5; le malade reste couché : il est triste; le membre est énorme, violacé, œdémateux, insensible et froid; à la pression, légère crépitation. Inappétence complète.

A 3 heures, le chien est plus mal; de l'œdème suinte une sérosité roussâtre, comme cela arrive fréquemment chez le cobaye.

Le 23, la prostration est complète. Température 38°,2; crépitation fine de tout le membre dont la peau est nécrosée par places et suinte toujours la même sérosité. La mort survient à 11 heures du matin, soit juste 48 heures après l'inoculation.

Autopsie. — Le membre inoculé est très gros, œdémateux, finement crépitant; l'œdème ne se sent pas sur l'autre cuisse, mais il a gagné à droite et à gauche sous le ventre jusqu'au sternum; il est rouge groseille et atteint parfois près d'un centimètre d'épaisseur. Les testicules ne sont pas atteints. Les muscles du membre inoculé sont violacés, infiltrés de gaz et de sérosité : on y voit des bacilles réguliers et surtout en fuseau; quelques rares sporulés mais pas de vibrioniens. Dans l'œdème, on trouve des bacilles courts, réguliers ou en fuseau, et de rares sporulés. Toutes les lésions répandent une forte odeur de beurre rance.

Les autres muscles, les séreuses, les organes ne semblent pas sensiblement altérés; le sang ne donne pas non plus de culture.

Chat. — Les chats jeunes ou adultes succombent à l'inoculation sous-cutanée ou intra-musculaire.

Le 17 décembre 1901, un chat adulte est inoculé à 2 heures dans les muscles de la cuisse avec 1 centimètre cube d'une culture de deux jours anaérobie en bouillon peptone sérum. Le soir, température, 40°,5, inappétence, tristesse; la cuisse est tuméfiée et douloureuse. Le 18, température 41°,5, l'animal est très abattu le matin; dans l'après-midi, il semble qu'un mieux sensible se soit produit : la tumeur a diminué, pas de crépitation; l'inappétence reste complète. Mort à 5 h. 1/2.

Autopsie. — Presque pas de tuméfaction au point d'inoculation : à ce niveau, les muscles ne sont pas noirs, mais cuits et juteux; ils répandent une odeur butyrique. L'examen microscopique y décèle l'existence de nombreux microbes sous forme de vibrions prenant le Gram, et aussi des formes en fuseau et des sporulés. Pas d'œdème; tous les autres muscles absolument normaux. La rate, le foie, les reins, les intestins, les poumons, le cœur, le tissu conjonctif, la graisse ne paraissent pas atteints. Le sang mis en culture donne cependant le microbe inoculé.

Pour nous rendre compte d'une des qualités pathogènes des microbes trouvés dans les muscles inoculés, nous les triturons et en extrayons le jus dont trois gouttes sont inoculées sous la peau d'un fort lapin adulte.

Le lendemain 19, ce lapin est très bien portant. Le 20, l'état général semble satisfaisant, mais on constate un léger empâtement au point d'inoculation : Température 40°,8. Le 21, état général excellent. Température 38°,5. Le 24, même constatation. Le 30, l'animal meurt brusquement : il est très gras. Au point d'inoculation, on trouve un tissu fibro-purulent jaunâtre; il contient une grande quantité de microbes inoculés, presque tous bacillaires, assez courts, parfois un peu en fuseau; pas de sporulés. Les organes et les autres tissus paraissent parfaitement sains. Le sang ne donne absolument aucune culture. Inoculé à un deuxième lapin, il ne produit rien.

CHAT JEUNE. — Le 17 décembre, cet animal reçoit dans la cuisse 1/2 centimètre cube de la même culture que le chat précédent. Le soir, la cuisse est enflée, la peau rouge, douloureuse; l'animal est triste : température, 40°. Il meurt dans la nuit.

Autopsie. — Cuisse grosse, un peu œdémateuse; muscles noirs, secs, caractéristiques avec microbes sporulés. Le foie, la rate, les reins, les poumons, le cœur paraissent normaux; le sang est noir, peu coagulable. Au microscope, nous n'y voyons pas de bacilles, mais après 24 heures d'étuve en pipettes scellées, quelques tubes donnent une culture du microbe inoculé.

Inoculation sous-cutanée.

Le 19 décembre 1901, à cinq heures du soir, une chatte adulte reçoit sous la peau de la cuisse 1/2 centimètre cube d'une culture anaérobie de 2 jours en bouillon peptone sérum.

A 6 h. 1/2, température 39°,5.

Le 20, au matin, température 38°,8; au point d'inoculation, fort œdème, qui a gagné le flanc et toute la patte jusqu'à l'extrémité. La malade reste de préférence couchée; elle est triste, mais ne paraît pas très abattue. Elle succombe à 6 heures du soir.

Autopsie. — La patte tout entière est énorme; on y sent des gaz finement crépitants. Le tissu conjonctif est rouge violacé; les muscles sous-jacents cuits et marbrés de taches violacées; odeur forte de beurre rance.

Les autres muscles et la rate paraissent normaux; le foie un peu congestionné ainsi que les reins. Le sang est très noir. Dans les muscles de la cuisse malade, il y a une quantité de bacilles spécifiques sous forme de courts bâtonnets, de fuseaux, et aussi de vibrions; beaucoup commencent à se sporuler, mais nous ne voyons pas une seule spore bien formée. Comme toujours, nous observons que les muscles sous-jacents à l'inoculation s'infectent complètement. A la surface du foie, en cherchant longtemps sur une préparation, nous trouvons un bacille court. Le sang ne montre rien, non plus que la rate; dans les reins, nous trouvons de très rares bacilles.

Cependant, le sang a donné une culture du bacille spécifique.

Mouton. — Chez le mouton, l'inoculation intra-musculaire est toujours mortelle: la sous-cutanée est sensiblement moins grave : des animaux y résistent, après avoir été malades.

Injection intra-musculaire.

Le 6 janvier 1902. à 3 h. 1/2, un jeune mouton, de 2 mois, reçoit dans les muscles de la cuisse 1/4 de centimètre cube d'une cinquième culture anaérobie de 2 jours en bouillon peptone sérum.

A 6 heures, température 39°,9, légère tuméfaction et sensibilité au point d'inoculation.

Le 7, à 10 heures du matin, température 40°; l'état général est très mauvais.

La cuisse inoculée montre une tumeur très grosse, crépitante avec œdème volumineux, violacé, s'étendant sur tout le membre jusqu'en bas. L'animal reste couché, absolument inappétent; il a des épreintes. A 2 heures, il meurt.

Autopsie. — Le membre inoculé est énorme, violacé; l'œdème finement crépitant, de couleur groseille, est abondant; on en trouve à la base de la queue, sur tout le membre et sur la cuisse du côté opposé. Les muscles de la tumeur sont noirs, secs, et rendus spongieux par une abondante infiltration de gaz où domine l'acide butyrique.

En dehors de ces lésions locales, on ne trouve rien d'anormal, sinon quelques rares ecchymoses sur la muqueuse intestinale. Le foie, la rate les reins, les poumons, le cœur, le sang, les muscles éloignés de la tumeur semblent normaux.

La tumeur musculaire rappelle complètement la lésion essentielle du charbon symptomatique ou de la septicémie; on y rencontre en abondance le microbe spécifique sous forme de bacilles courts, réguliers, rarement en petites chaînettes; des formes ovalaires et en fuseau; quelques rares formes vibrioniennes à articles inégaux. Très peu de ces bacilles commencent à sporuler.

L'œdème rouge contient beaucoup moins de microbes; la plupart sont des bacilles courts, réguliers. Il y a aussi de très rares vibrions, mais pas encore de sporulés. Dans le sang, la rate, le foie et les reins, on rencontre rarement un ou deux bacilles courts et réguliers.

Nous ensemençons du sang en bouillon peptone et sur gélose, dans l'air et dans le vide, surtout en bouillon peptone. Dans l'air, la gélose ne cultive pas, mais le bouillon nous donne une assez bonne culture, pure et virulente.

Le 19 décembre 1901, à 5 heures du soir, une brebis reçoit sous la peau de la cuisse 1 centimètre cube, d'une 8ᵉ culture anaérobie en bouillon peptone sérum. Température 39°,5.

Le 20, au matin, température 40°; au point d'inoculation, on constate un peu d'œdème avec tache violacée, presque noire, de la largeur d'une pièce de 5 francs; légère boiterie, appétit assez bon. Le soir, température 39°,8.

Le 21, état général excellent; le matin, température 36°,5. Au point d'inoculation, plus d'œdème; il y a seulement une plaque festonnée irrégulière de 3 centimètres de long sur 2 de large, d'un brun violacé; c'est un foyer nécrotique qui intéresse toute l'épaisseur de la peau. Le soir, température 39°; boiterie légère.

Le 22, l'animal va bien; l'eschare de la cuisse se délimite, mais il semble qu'il y ait un peu plus de tuméfaction que le jour précédent; la boiterie est également plus accentuée. Température 39°,5.

Le 23, état général bon; la petite eschare est devenue humide et a pris une teinte grisâtre; température 39°,8. L'animal ne boite presque plus.

Le 6 janvier, l'eschare, qui est retenue seulement par son centre plus profondément implanté, se détache comme à l'emporte-pièce; en dessous on trouve un tissu fibro-purulent blanc jaunâtre.

La cicatrisation complète ne s'est faite qu'un mois plus tard.

Le virus qui a servi pour inoculer cette brebis a tué, dans les délais et avec les lésions habituelles, tous les animaux sensibles auxquels nous l'avions injecté.

Chèvre. — Le 17 décembre 1901, à 2 h. 15, une chèvre très bien portante est inoculée dans les muscles de la cuisse avec 1 centimètre cube d'une 7ᵉ culture anaérobie en bouillon peptone sérum.

A 7 heures, cet animal est triste, inappétent, la respiration est précipitée. Il meurt dans la nuit.

Autopsie. — Au point d'inoculation, œdème rouge groseille et tumeur emphysémateuse, avec muscles secs et taches charbonneuses; odeur forte de beurre rance. Rate un peu molle et gonflée; foie, poumons et reins congestionnés; tous les muscles sont foncés; dans les séreuses, il y a un peu de liquide rougeâtre.

Dans les muscles et l'œdème, nous trouvons les mêmes microbes que chez le mouton auquel nous avons fait également une injection intra-musculaire.

La culture du sang donne le microbe inoculé.

Porc. — Le 17 décembre, à 2 h. 20, un porc de 12 mois reçoit dans les muscles de la cuisse 1 centimètre cube de culture anaérobie en bouillon peptone sérum.

Le soir, température 40°; pas de tumeur au point d'inoculation, mais sensibilité évidente.

Le 18, l'animal n'appuie pas sur le membre inoculé, qui montre une boule d'œdème de la grosseur d'un œuf de poule au point d'injection; en palpant, on sent aussi une légère tumeur un peu sensible. L'appétit n'est pas satisfaisant, le malade reste de préférence couché. Température 40°,5.

Le 19, le matin, température 38°,8; le malade paraît revenu à la santé; il appuie légèrement le membre en marchant. Au point d'inoculation, l'œdème est un peu plus diffus et volumineux. La tuméfaction musculaire, sans être forte, est cependant bien appréciable.

Le 20, état général excellent; appétit normal. Au niveau de l'injection, l'œdème est remplacé par une tumeur assez dure, peu sensible. Températures : 40°,5 le matin, 39° le soir.

Le 22, température 39°; légère tuméfaction dure au point d'inoculation; plus de boiterie.

Par la suite, cet animal s'est complètement remis; mais pendant plus de 15 jours, on a senti la tumeur musculaire.

Bovidés. — La sensibilité des bovidés est très différente suivant qu'on s'adresse à des animaux jeunes ou à des adultes; les premiers seuls sont assez facilement tués par injection intra-musculaire de jus musculaire et même de culture. Cependant, si les adultes sont relativement peu sensibles, ils ne sont pas complètement réfractaires : toujours, les injections virulentes produisent des lésions locales parfois assez importantes pour répercuter fortement sur l'état général.

L'injection sous-cutanée est infiniment moins grave que l'intra-musculaire; même chez le veau, elle ne détermine d'ordinaire qu'une tumeur œdémateuse diffuse, plus ou moins volumineuse et déclive. Dans les premières 24 heures, la température peut monter à 39°,5, 40° et plus; mais bientôt l'état général devient meilleur, en même temps que la tumeur diminue, pour disparaître peu à peu après plu-

sieurs semaines. Nous n'avons pas pu tuer un seul bovidé par injection de cultures riches et virulentes sous la peau.

EXEMPLE. — le 19 décembre 1901, à 5 heures, un taureau de 16 mois reçoit sous la peau 1 centimètre cube d'une 8e culture anaérobie de 2 jours en bouillon peptone sérum.

Le 20, au point d'inoculation, tuméfaction œdémateuse, chaude, sensible, mal délimitée, du volume des deux mains. Le soir, à 6 heures, la tumeur semble s'être un peu fondue et légèrement étendue; l'appétit est assez bon; température 40°.

Le 21, la tumeur a beaucoup diminué, elle n'atteint guère que le volume d'un œuf d'oie, — mais elle est plus dure et toujours sensible. Au-dessous, dans la partie déclive, s'est formée une boule d'œdème de la grosseur d'une petite pomme. Bon appétit; température 39°,9.

Le 22, la tumeur et l'œdème déclive sont devenus peu visibles à l'œil nu; état général très bon ; température 38°.

Le 23, on sent, par la palpation seulement, une petite tumeur large comme une pièce de 5 francs; cette tumeur diminue très lentement, car on en constate encore la trace le 15 janvier.

Inoculation intra-musculaire.

Le 19 décembre 1901, à 5 heures, un gros taureau de 12 ans est inoculé dans les muscles de l'avant-bras avec 1 centimètre cube d'une 8e culture anaérobie en bouillon peptone sérum de 2 jours.

A 6 heures 1/2, température 39°.

Le 20, au matin, température 39°; au point d'inoculation, il y a une tumeur œdémateuse, mais l'animal fait l'appui; l'appétit est conservé. Le soir, à 6 heures, la tuméfaction, devenue très sensible, a fortement augmenté; le malade boite fort; il a le poil piqué, mange très peu. Température 40°,7.

Le 21, la tumeur a diminué, mais le sujet boite encore; si l'on veut le faire marcher, il semble, tellement il est raide, avoir le membre paralysé, les mouvements d'abduction surtout sont très difficiles. Cette impotence du membre inoculé s'est montrée avec une grande régularité dans nos expériences. L'appétit est en partie revenu. T. 40°,8.

Le 22, état à peu près identique. Température 39°,7, appétit meilleur.

Le 23, la tumeur est assez volumineuse et a beaucoup durci; état général bon. Température 39°,4.

Par la suite, la tumeur diminue lentement et le membre récupère en même temps sa fonction normale.

Le 3 janvier, on sent un point fluctuant; la ponction fait sortir un pus lie de vin assez liquide et nous extrayons un bourbillon nécrotique profondément implanté et macéré dans le pus.

Le 15, la cicatrisation est presque complète.

Malgré l'inoculation de cultures pures, nous avons eu souvent ces lésions purulentes et nécrotiques du tissu musculaire.

Deuxième exemple. — Un veau de 14 mois reçoit dans le muscle iléo-spinal gauche 1 centimètre cube d'une dilution au 1/3 de jus musculaire virulent, provenant d'un mouton. Température 39°,9.

Le 6, au matin, température 41°,3; le sujet est triste, absolument inappétent; il se déplace difficilement, il a le dos voussé, la respiration précipitée.

Au point d'inoculation il y a une énorme tumeur crépitante.

A 4 heures, température 37°,7; l'animal est couché, il paraît très mal. La mort survient à cinq heures.

Autopsie. — Au point d'inoculation, nous trouvons sous la peau un œdème roussâtre qui a envahi presque toute la région dorsale. Les muscles sous-jacents, jusque dans les parties les plus profondes, sont secs, emphysémateux et noirs sur la coupe; ils répandent une forte odeur de beurre rance. Le foie, les intestins, le cœur, les poumons paraissent peu altérés; le sang est noir, mais coagulé; la rate est un peu grossie et les reins sont congestionnés.

Dans l'œdème et surtout dans le jus musculaire, on trouve le microbe inoculé sous forme de bacilles, courts, réguliers, en fuseau ou sporulés; ces derniers sont beaucoup plus rares dans l'œdème.

Le sang mis à l'étuve, puis ensemencé, donne le microbe inoculé.

Cheval. — Le cheval est un des animaux les plus sensibles au bacille de la « mancha »; il peut même succomber à l'injection sous-cutanée de jus musculaire ou de culture avec des symptômes et des lésions qui rappellent la septicémie de Pasteur. L'inoculation intra-musculaire est presque toujours et rapidement mortelle, qu'il s'agisse de jus musculaire ou de culture riche.

Exemple. — Le 10 décembre 1901, un cheval de 9 ans, en bon état, reçoit, à 7 heures du soir, dans les muscles olécraniens 1 centimètre cube d'une culture anaérobie en bouillon peptone sérum.

Le 11, à 7 heures du matin, l'animal présente une énorme tumeur chaude, crépitante, extrêmement sensible, au point d'inoculation. Cette tumeur mal délimitée s'étend en haut jusque sur l'épaule et en bas va près du genou. Tout mouvement du membre est impossible; le malade semble endurer des souffrances horribles; le corps est couvert de sueur en arrière des épaules et aux flancs; la respiration et les pulsations sont très précipitées. Température 40°,9. Bientôt, l'animal ne peut plus se tenir debout, il tombe sur le côté opposé à celui de l'inoculation. A 3 heures, température 40°,7; — l'animal entre dans la période agonique; il a des tremblements et le corps couvert de sueur; la respiration est extrêmement agitée. La tumeur a triplé depuis le matin; elle a envahi toute l'épaule, la base du cou, en arrière le côté du thorax, en haut le garrot et en bas le genou. Cette tumeur est fortement crépitante; au centre, elle est froide.

A 4 h. 1/2, le malade succombe, après s'être fortement débattu.

Autopsie. — Sous la peau, on trouve une grande quantité de sérosité rosée au niveau de la tumeur, plus citrine à la périphérie de celle-ci. Sur la coupe, les muscles se montrent secs, infiltrés de gaz ; au centre notamment, les muscles ont une couleur d'un noir foncé, ils répandent une forte odeur butyrique.

La rate, le foie, les reins et les intestins ne paraissent pas sensiblement altérés ; les poumons montrent de petites taches hémorrhagiques. Le péricarde contient une assez grande quantité de liquide citrin. Le sang est noir, mais se coagule aisément. L'examen microscopique du sang et des viscères ne montre pas facilement de bacilles ; au contraire, dans la sérosité du point d'inoculation, se voient une infinité de bacilles, la plupart courts et réguliers, mobiles ; parfois, on en trouve en fuseau ; il n'y a pas de sporulés.

Dans les muscles malades, les microbes sont extrêmement nombreux ; ils sont en bacilles, en fuseau et parfois sporulés.

La culture du sang dans le vide a donné le bacille inoculé.

Pigeon. — Le pigeon est extrêmement sensible à l'inoculation du microbe de la « mancha », il succombe en 12-14 heures, et quelquefois moins, — que l'inoculation soit faite dans les muscles ou sous la peau. L'inoculation intraveineuse, qui donne l'immunité chez les autres espèces, peut aussi le tuer, si la dose atteint 1/4 de centimètre cube seulement.

Il est difficile d'immuniser le pigeon contre le microbe de la « mancha ».

Inoculation intra-musculaire.

Le 7 novembre, à 3 heures, un jeune pigeon reçoit dans les muscles pectoraux 1 goutte d'une deuxième culture anaérobie de 2 jours en bouillon peptone sérum. Le soir, à 6 heures, on sent déjà une tuméfaction et de la crépitation profonde au point d'inoculation ; l'animal a les plumes un peu hérissées, il paraît déjà triste. Température 39°,5.

Il meurt dans la nuit.

Autopsie. — Au point d'inoculation, un peu de sérosité sous la peau ; les muscles apparaissent tuméfiés, de teinte foncée, noire, charbonneuse, surtout sur la coupe qui est sèche, infiltrée de gaz butyrique.

Le foie est un peu congestionné, mais la rate, les reins, les poumons ne paraissent pas altérés. Le sang est noir. Dans les muscles malades, on trouve une énorme quantité de microbes, sous forme de bacilles réguliers, un peu courts, en fuseau, sporulés, en raquette ou en battant de cloche, et aussi quelques formes vibrioniennes.

Celles-ci sont fréquentes à la surface du foie. Dans le sang, on trouve facilement des bacilles courts, parfois bout à bout ; il y en a aussi de très grands formant des filaments vibrioniens assez longs pour égaler et même dépasser le champ du microscope (fig. 6)[1].

1. Chez le pigeon, le microbe du charbon symptomatique prend aussi assez facilement la forme vibrionienne.

La culture du sang en gélose air reste stérile, mais celle du bouillon peptone pousse de la façon la plus évidente : une deuxième culture en bouillon air est encore positive, mais beaucoup plus maigre ; une troisième ne réussit plus. Dans le vide, au contraire, gélose et surtout bouillon poussent abondamment et en séries.

Inoculation sous-cutanée.

Le 21 décembre 1901, à 11 heures du matin, un pigeon adulte reçoit sous la peau, dans la région pectorale, 3 gouttes d'une culture anaérobie en bouillon peptone sérum de 2 jours.

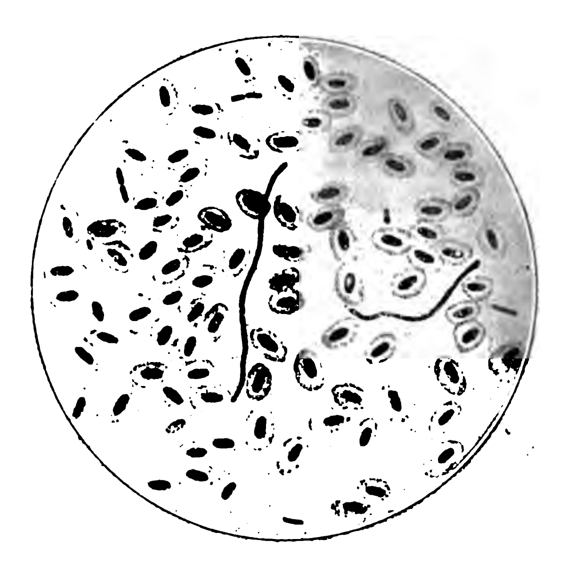


Fig. 6. — Formes courtes et vibrioniennes dans le sang de pigeon inoculé.

A 5 heures, l'oiseau est un peu triste ; au point d'inoculation, il y a déjà une tumeur crépitante de la grosseur d'une amande. Température 41°.

Il meurt dans la nuit.

Autopsie. — Sous la peau des pectoraux, du côté de l'inoculation, on trouve une petite quantité de sérosité crépitante. Les muscles sont très tuméfiés; à la surface, on voit une tache d'un noir franc, un peu plus grande qu'une pièce de 2 francs. A la section des muscles, on constate que la teinte noire va profondément, et on a l'aspect typique de la tumeur charbonneuse, infiltrée de gaz à odeur butyrique.

Le sang est très noir ; le cœur, le foie, la rate, les intestins paraissent normaux.

L'examen microscopique du sang montre des bacilles courts, et

d'autres vibrioniens, mais comme toujours, la culture dans l'air ou dans le vide donne les formes courtes.

Dans les muscles malades, les bacilles courts ou longs, en fuseau, sporulés, sont extrêmement nombreux; on en voit aussi de vibrioniens. La culture aérobie se fait aisément.

Inoculation intra-veineuse.

Le 31 janvier 1902, à 4 h. 30, un pigeon adulte reçoit dans la veine 1/4 de centimètre cube d'une culture anaérobie de 2 jours en bouillon peptone sérum. Le soir, à 6 heures, l'animal est triste. Température, 41°.

Il meurt dans la nuit.

Autopsie. — Pas de taches noires dans les muscles, mais ceux-ci sont de couleur foncée; on y trouve facilement le microbe inoculé, sous forme de bacilles courts ou vibrioniens : ces derniers sont aussi longs que le diamètre du champ du microscope; les articules qui les composent sont inégaux. Pas de sporulés.

Le sang noir renferme aussi des bacilles courts et réguliers en même temps que des vibrioniens.

A la surface du foie, d'apparence normale, se rencontrent beaucoup de formes longues (vibrioniennes); pas de sporulés.

Les cultures ont toutes donné le bacille inoculé à l'état de pureté.

L'inoculation d'une dose plus faible dans les veines, une goutte par exemple, ne tue pas l'animal, mais ne lui confère pas non plus l'immunité.

Canard. — Cet oiseau n'est pas très sensible; il résiste assez bien aux inoculations intra-musculaires qui tuent parfois la poule.

Le 17 décembre 1901, à 2 heures, un canard adulte reçoit, dans les muscles pectoraux, 1/2 centimètre cube d'une septième culture anaérobie de deux jours en bouillon peptone sérum.

A 7 heures, il y a une tuméfaction musculaire très nette, sensible; l'animal paraît triste, il ne mange pas. Température 41°,3.

Le 18, la tumeur a notablement augmenté, elle est diffuse, mais saillante, crépitante, non œdémateuse. L'animal est triste. Température 42°.

Le 19, la tumeur a beaucoup diminué; le sujet est gai : il mange. Température 40°,5.

Le 20, on n'observe presque plus rien au point d'inoculation; l'animal a récupéré toute sa santé; cependant, par la suite, les muscles inoculés se sont un peu atrophiés et l'oiseau en a ressenti pendant plusieurs semaines une notable difficulté dans la marche.

Poule. — La poule résiste bien à l'inoculation sous-cutanée et intra-veineuse, mais elle succombe parfois, quand l'injection est faite dans les muscles.

Injection intra-musculaire.

Le 17 décembre 1901, à 2 heures, une poule adulte est inoculée

dans les muscles pectoraux avec 1/2 centimètre cube d'une culture anaérobie de deux jours en bouillon peptone sérum.

A 7 heures, un peu de tristesse, l'oiseau ne mange pas. Température 41°,5; au point d'inoculation, petite tuméfaction encore peu visible.

Le 18, à midi, l'oiseau a les plumes hérissées, il est triste, ne mange rien, ne se lève pas quand on l'excite. Température 44°; cependant, la crête est encore rouge.

Au point d'inoculation, il y a une forte tuméfaction musculaire diffuse, crépitante; la peau a une teinte normale, pas d'œdème sous-cutané.

Mort à midi et demi.

Autopsie. — Tumeur musculaire sèche, infiltrée de gaz à odeur butyrique, de teinte grisâtre (cuite), mais non noire. Rate, poumons et intestins d'aspect normal; foie congestionné. Dans les muscles, il y a une grande quantité de bacilles courts, réguliers et quelques rares sporulés; nous trouvons aussi quelques formes longues.

Le sang est foncé, il contient de très rares bacilles qui poussent très bien dans le vide. Ce sang, inoculé à deux lapins n'a produit absolument rien.

Dans d'autres cas, la poule résiste même à l'inoculation de 1 centimètre cube de culture riche, après avoir paru très malade et montré une tumeur musculaire typique. Après la guérison, les muscles du côté de l'inoculation s'atrophient, il y a une légère claudication; en palpant les muscles, on sent un fin cordon, qui n'est autre que le trajet de l'aiguille.

Injection sous-cutanée.

Le 19 décembre 1901, une poule adulte reçoit sous la peau, au niveau des pectoraux, 1 centimètre cube d'une huitième culture anaérobie de 2 jours en bouillon peptone sérum.

Le 20, au matin, température 41°,5; absolument rien de visible au point d'inoculation : l'oiseau semble aller très bien. Le soir, température 42°.

Les jours suivants, l'animal n'a rien manifesté.

Une autre poule, qui avait reçu dans les muscles la même dose du même virus, a été très malade pendant trois jours.

En résumé, le bacille de la « mancha » tue facilement le cobaye, le jeune lapin de 1 à 3 mois, le rat, la souris, le chat, le mouton, la chèvre, le veau, le cheval et le pigeon, plus rarement la poule. Le lapin adulte, le bœuf, le porc, le canard, résistent ordinairement, mais présentent toujours, surtout avec du jus musculaire, des lésions plus ou moins graves.

Le jus musculaire s'est montré constamment d'une virulence très supérieure à celle des meilleures cultures.

On a pu remarquer que l'apparition des bacilles sporulés dans les lésions s'est montrée variable.

Pour le charbon et la septicémie, on a discuté sur la possibilité de rencontrer des bacilles sporulés dans les muscles, avant la mort ou même immédiatement après (Kitasato).

Nos expériences pour la « mancha » nous ont prouvé qu'il y a parfois formation de spores avant la mort de l'animal, mais qu'il est plus fréquent de les voir se développer après[1].

Voici un exemple où nous avons suivi l'apparition des spores dans la lésion musculaire :

Le 7 janvier 1902, à 1 h. 1/2, nous examinons la sérosité musculaire retirée à l'aide d'une pipette stérilisée de la tumeur d'un agneau. Nous y voyons une grande quantité de bacilles courts et réguliers, d'autres en fuseau, mais les sporulés ne se rencontrent qu'en cherchant longtemps sur la préparation. A 2 heures, l'animal meurt; 1/4 d'heure après, le jus musculaire est encore pauvre en bacilles sporulés. A 5 heures, les sporulés se rencontrent facilement, et à 8 heures, ils sont déjà nombreux. Le lendemain, à 6 heures du matin, il n'y a presque plus que des sporulés.

VACCINATION. — SÉROTHÉRAPIE

L'évidente parenté qui existe entre le microbe de la « mancha » et ceux de la septicémie et du charbon symptomatique faisait prévoir la possibilité d'appliquer à la première les méthodes de vaccination et de sérothérapie des deux dernières.

Et, en effet, l'expérience nous a montré que, par l'emploi des procédés connus, on obtient pour la « mancha » des sérums analogues à ceux du vibrion septique et du charbon symptomatique,

I. *Vaccination.* — Lorsqu'un animal résiste à une inoculation sous-cutanée ou intra-musculaire, il a acquis

1. Nous avons fait absolument les mêmes constatations pour le charbon symptomatique et la septicémie.

l'immunité. Cette immunité est d'autant plus solide que la réaction locale a été plus nette. Quand l'injection n'est pas suivie d'une réaction locale, on n'est pas absolument sûr d'avoir conféré l'immunité.

Le virus de la « mancha » résiste bien à la chaleur, aussi peut-on en préparer des vaccins, soit en chauffant la poudre musculaire desséchée, — chauffage pendant 7 heures à 100-104° pour le premier vaccin et 90-94° pour le second (procédé Arloing), — soit en chauffant des cultures (Kitasato, Kitt, Leclainche et Vallée); mais la pratique nous a montré qu'on obtient plus sûrement une réaction locale en employant la poudre desséchée.

Cependant, nous avons beaucoup expérimenté au laboratoire, la méthode de Leclainche et Vallée, qui consiste à chauffer pendant deux heures à 70° une culture de cinq à huit jours pour le premier vaccin, et d'injecter également sous la peau une culture non chauffée pour le second. Par ce procédé, nous avons facilement immunisé le veau, le mouton, la chèvre, le cobaye, le jeune lapin, le cheval, le chien, le chat, la poule, mais nous n'avons pas réussi avec le pigeon.

Ce vaccin a été utilisé également dans la pratique sur plus de 1 500 veaux, qui n'ont eu aucun accident et chez lesquels la maladie naturelle n'a plus fait que de très rares victimes.

L'emploi de virus purs en culture paraît être l'idéal, mais cette méthode se heurte à une difficulté peu aisée à corriger et qui fausse quelquefois les résultats. En effet, lorsqu'on fait des cultures, même dans les milieux les plus favorables et en se plaçant dans des conditions en apparence parfaitement identiques, il arrive que ces cultures n'ont plus du tout la même qualité pathogène et que les vaccins sont trop faibles.

Ce phénomène s'observe, quoique les cultures soient toujours très riches, surtout si on les fait en série.

Un des moyens les meilleurs pour éviter le plus possible l'inconvénient dont nous nous occupons, c'est de régénérer très fréquemment le virus par des inoculations aux animaux. Il faut songer aussi que, dans la pratique, les

vaccins ne sont pas toujours employés immédiatement; or, rien n'est plus sûr qu'ils perdent parfois une partie de leurs propriétés avant d'être injectés.

La poudre n'est pas tout à fait à l'abri des défaillances, — il faut savoir dessécher rapidement des jus musculaires riches en spores; — mais son action plus fixe et plus sûre nous a paru, pour la pratique, d'une supériorité marquée.

Évidemment, les poudres ne peuvent prétendre à une pureté parfaite, à moins d'employer du sang défibriné, qui a cultivé purement, et de le dessécher dans le vide avec toutes les précautions désirables; cependant, il ne faut pas exagérer l'importance des impuretés du suc musculaire, qu'on peut réduire à une valeur infime.

L'injection intra-veineuse de cultures virulentes donne l'immunité, ainsi que nous avons pu le constater pour le chien, le mouton, le cheval et le veau.

Par contre, le pigeon meurt très bien par injection intra-veineuse de virus; si la dose est très faible et le virus très atténué, il résiste, mais il n'a pas acquis l'immunité puisqu'une goutte de culture le tue aussi bien que le témoin.

II. *Sérothérapie. Agglutination.* — Comme nous venons de le dire, on obtient aussi facilement un sérum actif contre la « mancha », que contre la septicémie ou le charbon symptomatique (Kitt, Leclainche et Vallée, Arloing). Nous avons préparé un cheval qui, après avoir reçu deux vaccins, puis des doses de virus sous la peau et enfin dans les muscles, était entretenu par des injections intra-veineuses en quantité croissante. De cette façon, dès le cinquième mois, ce cheval nous donnait un sérum qui, à la dose de 1/2 centimètre cube, préservait un cobaye moyen contre une injection intra-musculaire toujours mortelle en 12-18 heures.

Ce sérum au 1/30 agglutinait rapidement les jeunes cultures; au 1/300, l'agglutination était fort légère. Pour ne pas nous répéter, nous donnerons les exemples que nous pourrions citer ici, à propos des études comparées avec le charbon symptomatique et la septicémie.

III. *Séro-vaccination.* — Nous avons fait de nombreuses recherches pour déterminer le degré d'efficacité pratique

de l'emploi simultané ou alternatif des sérums et des vaccins.

On peut, en effet, mélanger le vaccin ou même le virus avec le sérum spécifique, ou injecter d'abord du sérum, puis le vaccin ou le virus; ou encore le vaccin en un point, puis le sérum en un autre, immédiatement après.

Si, au laboratoire, et même parfois avec le pigeon, on obtient d'excellents résultats par l'un ou l'autre de ces procédés, dans la pratique, on s'expose à quelques défaillances, dues surtout à la différence de réaction des organismes vis-à-vis d'un même sérum. Cependant, il n'est pas douteux que l'injection de sérum, puis plus tard de virus ou de vaccin donne de meilleurs résultats que le mélange vaccin-virus-sérum[1].

Si nous nous contentons de résumer notre opinion sur l'emploi des sérums-vaccins[2], nous dirons simplement que cette méthode nous paraît à la fois trop coûteuse et un peu trop incertaine pour entrer en lutte avec la vaccination par les poudres chauffées et convenablement préparées.

DÉTERMINATION DE LA NATURE DU BACILLE DE LA « MANCHA »

Cette question devait être traitée à part par l'un de nous dans une étude comparative des bacilles du charbon symptomatique, de la septicémie de Pasteur, du bradsot, de la peste des rennes, etc., etc. Malheureusement, n'ayant pas encore reçu de source sûre ces deux derniers virus, le travail en question n'a pu être terminé que pour le charbon symptomatique et la septicémie.

En voici, dès maintenant, un résumé :

1° *Cultures.* — Les cultures de la « mancha », du charbon symptomatique et de la septicémie ne nous ont montré entre elles aucun caractère distinctif de valeur. En général, le bacille de la « mancha » donne plus facilement une culture en bouillon-air que ceux des deux autres maladies.

1. L'action si efficace de la séro-vaccination dans le rouget du porc est loin de se rencontrer au même degré dans les autres affections.

2. Opinion valable aussi pour le charbon symptomatique et la septicémie, d'après les recherches d'un de nous.

Dans les différents milieux anaérobies, le bacille de la « mancha » se montre aussi peu difficile; il pousse d'ordinaire plus abondamment que le charbon symptomatique. Tous les caractères culturaux que nous avons donnés pour le bacille de la « mancha » sont également ceux du bacille de la septicémie et du charbon symptomatique.

2° *Aspect du microbe dans l'organisme.* — Le microbe de la « mancha », comme celui de la septicémie, se développe volontiers dans l'organisme sous la forme de filaments longs à articles parfois inégaux. A la surface du foie, on les trouve toujours très longs, tandis qu'ils sont courts dans le charbon symptomatique.

3° *Virulence.* — La virulence du bacille de la « mancha » s'écarte très sensiblement de celle du charbon symptomatique, notamment pour le rat, le chien, le jeune lapin, la poule, le cheval et même le bœuf[1].

Vis-à-vis des bovidés adultes, le bacille du charbon symptomatique est incomparablement plus virulent que celui de la « mancha » et de la septicémie.

L'injection sous-cutanée du *Bacillus Chauvei* tue souvent les bovins adultes, tandis que le microbe de la « mancha » et de la septicémie ne détermine presque jamais la mort dans ces conditions.

La virulence du bacille de la « mancha » se rapproche beaucoup de celle de la septicémie de Pasteur, sans cependant se confondre complètement avec elle. En effet, même lors de sa plus grande virulence pour une foule d'espèces animales, le bacille de la « mancha » s'est montré très peu virulent pour le lapin adulte; en cela, il se rapproche des qualités du *Bacillus Chauvei.* La septicémie est aussi beaucoup plus virulente pour la poule que la « mancha ». Enfin, habituellement, les lésions sont plus souvent généralisées dans la septicémie de Pasteur que dans la « mancha ».

1. Cette différence n'a cependant rien d'absolu, car en dehors du pigeon qui meurt très facilement par l'inoculation du charbon symptomatique, il nous est arrivé exceptionnellement de tuer avec ce virus le jeune lapin, le rat, le chien, le chat et le cheval.

ÉTUDE COMPARÉE DE L'IMMUNITÉ ACTIVE ET PASSIVE ET DE L'AGGLUTINATION

A. *Immunité active*. — En général, les animaux vaccinés contre la « mancha » le sont aussi contre la septicémie et *vice versa*. Mais il n'en est pas toujours de même quand il s'agit de la « mancha » et du charbon symptomatique :

1° L'immunité contre le charbon symptomatique est-elle valable contre la « mancha » ?

Nos expériences nous permettent de répondre que non[1].

Il est utile de bien établir ce fait par quelques exemples.

Rat blanc. — Le 18 janvier 1902, un rat blanc adulte reçoit dans les muscles de la cuisse 1/2 centimètre cube d'une première culture anaérobie de charbon symptomatique en bouillon peptone-sérum de 2 jours. Cette culture a une virulence normale, elle a tué : souris blanche, mouton et cobaye dans les délais ordinaires et avec les lésions classiques.

Le 29, le rat blanc, inoculé de la veille, a une tumeur peu forte au point d'inoculation; état général excellent, ne boite pas.

Le 21, l'animal va très bien.

Le 22, et les jours suivants, il n'y a plus rien au point d'inoculation; l'animal a une santé parfaite.

Le 2 février, ce même rat reçoit dans l'autre cuisse 1/4 de centimètre cube d'une culture de « mancha » anaérobie de 2 jours en bouillon peptone-sérum. Le lendemain 3, la cuisse est énorme, crépitante; l'état général de l'animal est mauvais : poil piqué, tristesse, somnolence. Il meurt vers 6 heures du soir.

L'autopsie, l'examen microscopique et les cultures confirment la mort par le bacille de la « mancha ».

Cheval. — Le 19 janvier 1902, ce cheval est inoculé dans les muscles olécraniens avec 1 centimètre cube de la même culture de charbon symptomatique qui a servi pour le rat. Température, le soir, 38°,5.

Le 20, on ne voit presque rien au point d'inoculation. Température 38°,4.

Le 21, température 38°,5; va très bien.

Les jours suivants, la santé du sujet n'est pas altérée.

Le 31 janvier, nous injectons dans les muscles olécraniens de l'autre membre, 1 centimètre cube d'une culture anaérobie de « mancha » en bouillon-sérum.

Le 1er février, à 6 heures du matin, température 40°; l'animal est

1. A Alfort, M. Vallée, auquel nous avons donné du virus de la « mancha », a fait la même constatation.

très mal, il est couché et ne peut se relever. Au point d'inoculation, il y a une grosse tumeur crépitante qui couvre déjà une partie de l'épaule, en haut, et la moitié de l'avant-bras, en bas. Cette tumeur augmente constamment; à 6 heures du soir, elle a presque doublé de volume; l'animal a des tremblements, il est très agité, couvert de sueur; cependant, la température du corps est tombée à 38°,8.

Le 2, cet animal meurt à 10 heures du matin.

L'autopsie, l'examen microscopique, les cultures et les inoculations confirment la mort par la « mancha ».

CHIEN. — Le 13 janvier 1902, un chien d'un an, de petite taille, reçoit dans la cuisse 1 centimètre cube d'une culture anaérobie de charbon symptomatique en bouillon peptone-sérum de 2 jours : le soir, température 39°,2. Cette même culture a tué le cobaye et le bœuf dans les délais ordinaires et avec les lésions typiques.

Le 14, il n'y a presque rien au point d'inoculation; cependant, l'animal boite très légèrement; état général satisfaisant; température 38°,4.

Le 15, le sujet ne boite plus; il ne paraît pas avoir été inoculé. Température 38°. Les jours suivants, nous ne notons rien de particulier.

Le 31 janvier, ce chien reçoit dans les muscles de l'autre cuisse 1 centimètre cube d'une culture anaérobie du bacille de la « mancha » en bouillon peptone-sérum. Le soir, température 39°.

Le 1er février, tumeur énorme; œdémateuse, crépitante, violacée au point d'inoculation. Le malade reste couché; il semble très mal. Température 40° le matin. Le soir, l'état général s'aggrave, en même temps que la tumeur musculaire augmente encore : la température est toujours à 40°. A 6 h. 1/2, l'animal est couché inerte. Il meurt dans la nuit. A l'autopsie, nous trouvons les lésions de la « mancha » et nous en isolons le microbe spécifique.

MOUTON. — Le 13 janvier, à 3 heures, cet animal reçoit, dans les muscles de la cuisse, 1/2 centimètre cube de la même culture du charbon symptomatique que le chien précédent, mais un peu atténuée.

Le soir, température 41°,2.

Le 14, au matin, température 40°,8, tuméfaction musculaire sensible avec boiterie assez forte; le soir, température 40°,9.

Le 15, le patient ne boite presque plus, température 40°,6; état général excellent qui continue les jours suivants.

Le 31 janvier, on injecte dans les muscles de l'autre cuisse 1/2 centimètre cube de culture anaérobie du bacille de la « mancha » en bouillon peptone-sérum, âgée de deux jours; température 41°. A 11 heures, la tumeur musculaire est énorme, crépitante, violacée et fortement œdémateuse; état général mauvais, inappétence complète. Le malade meurt à 6 h. 1/2 du soir.

L'autopsie, l'examen microscopique et les cultures démontrent que l'animal est bien mort de la « mancha ».

Il n'est pas inutile de faire remarquer que dans les mêmes conditions, une première inoculation de charbon symptomatique nous a donné une immunité nette contre le bacille de cette affection ; il en est de même avec le bacille de la « mancha » vis-à-vis de la maladie qu'il détermine, mais l'immunité est encore plus forte.

2° L'immunité contre le bacille de la « mancha » est-elle valable contre le charbon symptomatique ?

Nous pouvons affirmer que oui, tout en faisant remarquer que l'immunité contre le charbon symptomatique est en général un peu plus forte, si l'on injecte le microbe de cette dernière affection plutôt que celui de la « mancha ».

Voici quelques exemples :

BŒUF. — Le 13 mars 1902, un bœuf de 2 ans reçoit sous la peau 1/4 de centimètre cube d'une 16e culture anaérobie du bacille de la « mancha » en bouillon peptone-sérum. Le soir, température 39°,3.

Le 14, légère tuméfaction au point d'inoculation, température 39°,5 ; l'appétit est conservé.

Le 15, même constatation, température 38°,7.

Le 16, la tumeur a légèrement diminué. L'appétit et l'état général n'ont pas été altérés, température 39°,2.

Les jours suivants, la tumeur disparait complètement.

Le 29 du même mois, nous injectons, dans les muscles du coude de cet animal, 1 centimètre cube de jus musculaire, provenant d'un cobaye mort récemment du charbon symptomatique. Le soir, température 39°,4.

Le 30, pas de tumeur visible, état général bon.

Le 31 et les jours suivants, ce sujet n'a absolument rien manifesté d'anormal.

TAUREAU. — Cet animal est inoculé de la même façon et le même jour que le bœuf précédent (1/4 de centimètre cube d'une seizième culture de « mancha » sous la peau). Le lendemain, 14 mars 1902, légère tuméfaction : température 30°,4.

Le 15, la tuméfaction est plus prononcée que la veille, mais l'état général et l'appétit restent bons. Température 39°,4.

Le 16, légère diminution de la tumeur.

Les jours suivants, disparition complète de la lésion locale : état général excellent.

Le 29 du même mois, ce taureau reçoit aussi 1 centimètre cube de jus musculaire provenant du cobaye mort de charbon symptomatique. Le soir, température 39°,6 ; l'animal se porte bien.

Le 30, pas de tuméfaction, état général satisfaisant. Le 31, même constatation ainsi que les jours suivants.

Témoin. — Si ces deux exemples prouvent bien l'existence d'une immunité contre le charbon symptomatique après l'inoculation du bacille de la « mancha », voici une expérience qui montre, comme nous le disions plus haut, que cette immunité n'égale pas tout à fait celle qui suit l'inoculation du charbon symptomatique lui-même.

Voici cette expérience dont la valeur est grande puisqu'elle a été faite avec les mêmes virus que les deux précédentes.

Le 13 mars, un vieux taureau fin (race de Jersey) reçoit sous la peau 1/4 de centimètre cube de la seizième culture de « mancha » en bouillon peptone-sérum âgée de 2 jours. Le soir, température 30°,8.

Le 14, très légère tuméfaction, température 38°,7.

Le 15, même constatation; température 38°,6.

Le 16, presque plus de tuméfaction; l'appétit et l'état général restent excellents. Température 38°,7.

Le 20, nouvelle injection de 1/4 de centimètre cube de la même culture, mais cette fois dans les muscles; température 38°,5.

Le 21, on n'observe rien au point d'inoculation; température 39°,3; l'animal a bien mangé.

Le 22, rien de visible : état général excellent.

Le 29, nous injectons dans les muscles du coude de ce taureau la même quantité du même virus qui a servi pour les deux animaux précédents, soit 1 centimètre cube de jus musculaire. Le soir, petite tumeur, pas d'appétit; température 40°,5.

Le 30, tumeur énorme, crépitante, très sensible, qui arrive jusque sur l'épaule; état général très mauvais. Le soir, la tumeur a envahi tout le haut du membre; l'œdème s'étend en avant et en arrière de l'épaule ; température 37°,5. Le malade meurt dans la nuit du 30 au 31.

L'autopsie, les cultures et les inoculations prouvent qu'il est mort du charbon symptomatique.

C'est le seul animal qui soit mort dans ces conditions : chez d'autres, vaccinés avec le bacille de la « mancha », nous avons eu, à la suite des injections de jus musculaires riches en bacilles du charbon symptomatique, des tuméfactions assez fortes, qui diminuaient dès le quatrième jour sans déterminer la perte de l'appétit, ni un état général mauvais.

Nous avons obtenu aussi les mêmes résultats, en injectant sous la peau 2 centimètres cubes d'une culture de la « mancha » chauffée pendant deux heures à 70 degrés.

MOUTON. — Le 23 décembre 1901, à 3 heures, un mouton d'un an environ, reçoit dans la veine jugulaire 1 centimètre cube d'une dixième culture anaérobie de « mancha » en bouillon peptone-sérum.

Le soir, température 40°,5.

Le 24 et les jours suivants, cet animal ne présente absolument rien d'anormal.

Le 4 janvier 1902, il reçoit dans les muscles de la cuisse 1 centimètre cube d'une culture anaérobie virulente de « mancha » en bouillon peptone-sérum de 2 jours. Le soir, à 6 heures, température 40°,8.

Le 5, au matin, il ne pose pas le membre à terre; cependant, la tumeur musculaire est relativement peu volumineuse, sensible, mais non crépitante; état général bon, température 39°,7. A 5 heures du soir, l'animal est très triste, ne mange pas. Température 40°.

Le 6, l'état général est beaucoup meilleur que la veille; le malade mange un peu, cherche à appuyer le membre à terre pour marcher, mais il boite très fort; la tumeur musculaire est dure et grosse sans être violacée, ni œdémateuse. Le matin, température 40°,6; le soir, température 39°,5.

Le 7, il boite encore beaucoup, mais la tuméfaction semble diminuer un peu; état général bon ; température 40°.

Le 8, la claudication et la tuméfaction diminuent notablement; état général bon ; température 40°.

Le 9, l'amélioration s'accentue; le 10, l'animal ne boite presque plus.

Le 13, il ne boite plus du tout et va très bien.

Le 19 janvier 1902, ce mouton reçoit dans les muscles de l'autre cuisse, en même temps qu'un bélier témoin, 1 centimètre cube de culture anaérobie de charbon symptomatique en bouillon peptone-sérum. Le soir, l'animal ne présente rien, tandis que le témoin boite déjà.

Le 20 et les jours suivants, le mouton ne présente même pas de tumeur et conserve un état général excellent.

Le bélier témoin, au contraire, a une tumeur musculaire énorme dès le 20 janvier, c'est-à-dire le lendemain de l'inoculation, et meurt du charbon symptomatique à 3 heures, après avoir survécu juste 24 heures à l'inoculation.

Nous pourrions citer encore plusieurs exemples bien démonstratifs, mais nous ne voulons pas allonger démesurément ce mémoire.

3° *Sérothérapie*[1]. — Pour bien saisir l'effet du sérum spécifique de la « mancha » sur le charbon symptomatique et la septicémie nous allons d'abord donner quelques exemples d'immunité passive, conférée par ce sérum vis-à-vis du bacille de la « mancha » lui-même.

1. Nous avons eu soin de faire contrôler nos résultats. M. le Dr J. Zabala, sous-directeur de notre Institut, a bien voulu se charger de cette besogne.

1° *Injection du sérum de la « mancha » et de virus de cette maladie dans les conditions suivantes :*

PREMIÈRE SÉRIE

COBAYE A. .	Le 3 juin : injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes de sérum et immédiatement après, dans les muscles de la cuisse, de 1/4 de centimètre cube de jus musculaire dilué avec bouillon peptone provenant d'un cobaye mort récemment. *Résultat :* reste vivant.
COBAYE B. .	Injection sous-cutanée de 1/2 centimètre cube de sérum et immédiatement après, dans la cuisse, 6 gouttes de jus musculaire. *Résultat :* reste vivant.
COBAYE C. .	Injection dans les muscles de la cuisse de 6 gouttes du même virus que le cobaye B. 2 h. 1/2 après, sous la peau, 1 centimètre cube de sérum. *Résultat :* meurt dans la nuit du 5 au 6 juin avec les lésions de la « mancha ». Le mélange sérum-virus donne des résultats analogues aux précédents.
TÉMOIN . . .	Un cobaye fut inoculé dans le muscle avec 6 gouttes du virus précédent. Il meurt dans la nuit du 5 au 6 juin avec les lésions de la « mancha ».

DEUXIÈME SÉRIE

COBAYE D. .	Le 12 juin : injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum. Le 13 juin : inoculation de 6 gouttes de jus musculaire dilué, très riche en bacilles. *Résultat :* reste vivant.
COBAYE E. .	Le 12 juin : injection sous-cutanée de 1/2 centimètre cube de sérum. Le 13 juin : inoculat. de 6 gouttes de jus musculaire dilué. *Résultat :* reste vivant.
COBAYE F. .	Le 12 juin : injection sous-cutanée de 1/4 centimètre cube de sérum. Le 13 juin : inoculation de 6 gouttes du même virus que les précédents. *Résultat :* meurt le 14 juin.
TÉMOIN . . .	Le 13 juin : injection de 6 gouttes de virus qui a servi pour les cobayes D, E et F. Il meurt dans la nuit du 13 au 14 juin.

TROISIÈME SÉRIE

Cobaye G. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : sous la peau, 1 centimètre cube d'une riche culture de « mancha ». *Résultat :* reste vivant.
Cobaye H. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée de 1/2 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : inoculation sous la peau de 1 centimètre cube d'une riche culture de « mancha ». *Résultat :* meurt le 14, sans montrer de lésions spécifiques.
Témoin . . .	Un témoin inoculé sous la peau avec 1 centimètre cube de la même culture que les cobayes G et H meurt en moins de 15 heures avec les lésions de la « mancha ».

2° *Action du sérum de la « mancha » sur le virus du charbon symptomatique et de la septicémie.*

CHARBON SYMPTOMATIQUE

Cobaye I. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de culture du charbon symptomatique. *Résultat :* reste vivant.
Cobaye J. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée 1/2 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : injection sous la peau de 1 centimètre cube de culture du charbon symptomatique. *Résultat :* meurt dans la nuit du 9 au 10 janvier avec les lésions macroscopiques du charbon symptomatique, d'ailleurs semblables chez le cobaye à celles de la « mancha ».
Témoin . . .	Le 8 janvier : inoculation sous-cutanée de 1 centimètre cube de la culture qui a servi pour les cobayes I et J. Cet animal meurt le 9 au matin.

SEPTICÉMIE

Cobaye K. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : injection de 1 centimètre cube de culture de vibrion septique. *Résultat :* reste vivant.

COBAYE L. .	Le 7 janvier : injection sous la peau de 1/2 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : inoculation sous-cutanée de 1 centimètre cube de culture du vibrion septique. *Résultat :* reste vivant.
TÉMOIN . . .	Le 8 janvier, un cobaye reçoit sous la peau 1 centimètre cube de la culture qui a servi pour les cobayes K et L. Il meurt dans la nuit du 8 au 9 janvier avec les lésions de la septicémie.

Lorsqu'on mélange le sérum mancha avec le virus du charbon symptomatique ou celui de la septicémie, on constate des résultats analogues aux précédents.

En résumé, le sérum spécifique de la « mancha » s'est montré très efficace contre son bacille et le virus de la septicémie, et d'une efficacité réelle, mais moindre pour celui du charbon symptomatique[1].

IV. — *Agglutination à l'aide du sérum spécifique de la « mancha ».*

Au 1/30, on observe une agglutination immédiate pour les bacilles de la « mancha » et de la septicémie. A ce degré de dilution, on observe aussi une agglutination, mais très lente pour le charbon symptomatique.

Au 1/300, agglutination lente et assez peu prononcée pour la « mancha » et la septicémie, mais nulle pour le charbon symptomatique.



L'étude que nous venons de faire, démontre bien l'étroite parenté qui existe entre les microbes spécifiques de la « mancha », de la septicémie et du charbon symptomatique. Ces trois affections sœurs font partie de la même chaîne ; cependant, chacune d'elles en constitue un chaînon distinct. En effet, par ses propriétés pathogènes, par quelques-uns de ses aspects morphologiques et les qualités de son sérum, le bacille de la « mancha » se sépare très nettement du bacille du charbon symptomatique pour se rapprocher beaucoup de celui de la septicémie[2].

1. Par contre, le sérum contre le charbon symptomatique s'est montré, dans les mêmes conditions, complètement inactif contre le virus de la « mancha » qu'il n'agglutine pas plus que le sérum normal de cheval (Vallée).

2. On a décrit souvent des accidents septicémiques après la mise bas chez la vache — *geburtsrauschbrand* des Allemands —; malheureusement il n'a pas été fait d'étude comparée des microbes spécifiques.

TROISIÈME SÉRIE

COBAYE G. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : sous la peau, 1 centimètre cube d'une riche culture de « mancha ». *Résultat :* reste vivant.
COBAYE H. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée de 1/2 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : inoculation sous la peau de 1 centimètre cube d'une riche culture de « mancha ». *Résultat :* meurt le 14, sans montrer de lésions spécifiques.
TÉMOIN . . .	Un témoin inoculé sous la peau avec 1 centimètre cube de la même culture que les cobayes G et H meurt en moins de 15 heures avec les lésions de la « mancha ».

2° *Action du sérum de la « mancha » sur le virus du charbon symptomatique et de la septicémie.*

CHARBON SYMPTOMATIQUE

COBAYE I. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de culture du charbon symptomatique. *Résultat :* reste vivant.
COBAYE J. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée 1/2 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : injection sous la peau de 1 centimètre cube de culture du charbon symptomatique. *Résultat :* meurt dans la nuit du 9 au 10 janvier avec les lésions macroscopiques du charbon symptomatique, d'ailleurs semblables chez le cobaye à celles de la « mancha ».
TÉMOIN . . .	Le 8 janvier : inoculation sous-cutanée de 1 centimètre cube de la culture qui a servi pour les cobayes I et J. Cet animal meurt le 9 au matin.

SEPTICÉMIE

COBAYE K. .	Le 7 janvier : injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum. Le 8 janvier : injection de 1 centimètre cube de culture de vibrion septique. *Résultat :* reste vivant.

COBAYE L. . { Le 7 janvier : injection sous la peau de 1/2 centimètre cube de sérum.
Le 8 janvier : inoculation sous-cutanée de 1 centimètre cube de culture du vibrion septique.
Résultat : reste vivant. }

TÉMOIN . . . { Le 8 janvier, un cobaye reçoit sous la peau 1 centimètre cube de la culture qui a servi pour les cobayes K et L.
Il meurt dans la nuit du 8 au 9 janvier avec les lésions de la septicémie. }

Lorsqu'on mélange le sérum mancha avec le virus du charbon symptomatique ou celui de la septicémie, on constate des résultats analogues aux précédents.

En résumé, le sérum spécifique de la « mancha » s'est montré très efficace contre son bacille et le virus de la septicémie, et d'une efficacité réelle, mais moindre pour celui du charbon symptomatique[1].

IV. — *Agglutination à l'aide du sérum spécifique de la « mancha ».*

Au 1/30, on observe une agglutination immédiate pour les bacilles de la « mancha » et de la septicémie. A ce degré de dilution, on observe aussi une agglutination, mais très lente pour le charbon symptomatique.

Au 1/300, agglutination lente et assez peu prononcée pour la « mancha » et la septicémie, mais nulle pour le charbon symptomatique.

*
* *

L'étude que nous venons de faire, démontre bien l'étroite parenté qui existe entre les microbes spécifiques de la « mancha », de la septicémie et du charbon symptomatique. Ces trois affections sœurs font partie de la même chaîne; cependant, chacune d'elles en constitue un chaînon distinct. En effet, par ses propriétés pathogènes, par quelques-uns de ses aspects morphologiques et les qualités de son sérum, le bacille de la « mancha » se sépare très nettement du bacille du charbon symptomatique pour se rapprocher beaucoup de celui de la septicémie[2].

1. Par contre, le sérum contre le charbon symptomatique s'est montré, dans les mêmes conditions, complètement inactif contre le virus de la « mancha » qu'il n'agglutine pas plus que le sérum normal de cheval (Vallée).

2. On a décrit souvent des accidents septicémiques après la mise bas chez la vache — *geburtsrauschbrand* des Allemands —; malheureusement il n'a pas été fait d'étude comparée des microbes spécifiques.

La confusion avec ce dernier n'est cependant pas possible, à cause de la constance de quelques qualités pathogènes distinctes, et aussi à cause de l'action du vaccin et du sérum de la « mancha » vis-à-vis du bacille du charbon symptomatique[1].

Nous voyons une fois de plus se vérifier la loi que l'un de nous a posée il y a déjà plus d'un an, et qui se formule ainsi :

Les parasites microscopiques, appartenant à la même espèce, présentent toujours un certain nombre de caractères immuables, dits spécifiques, qui servent à les grouper; et un faisceau de propriétés morphologiques ou biologiques distinctes, qui créent les variétés. La gamme de ces variétés est plus ou moins riche, suivant les cas.

Si, comme nous l'avons fait plus haut, nous exprimons les différentes gammes par les chaînons d'une chaîne, nous verrons s'allonger celle-ci à mesure que les études comparées y rattacheront et classeront des affections connues ou inconnues[2]. Dès maintenant, les études de Nielsen, de Jensen, d'Hamilton, de Tokishige, de Zundgren et de Bergman, permettent d'y placer immédiatement le bradsot et la peste des rennes. Jusqu'à ce qu'on ait complété leur étude comparée, nous ne savons pas exactement la place que chacune de ces affections doit occuper dans la chaîne. Celle-ci pourrait former le groupe des *Bacillus myobutyricus*.

Les études comparées des microbes d'un même groupe peuvent conduire à des résultats pratiques importants. Ainsi, nous avons pu voir qu'il est facile de vacciner sans

1. A consulter Leclainche et Vallée : Étude comparée du vibron septique et de la bactéridie du charbon symptomatique (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1900).

2. Nous pouvons citer les formes décrites par Klein chez des moutons, par Piana et Galli-Valerio chez une vache; par March, puis Battistini, chez le porc; par Ivar Nielsen, chez des baleines. Nous devons signaler aussi, que, parmi les échantillons de bacilles retirés d'affections ayant l'aspect de la septicémie de Pasteur, nous en avons trouvé dont les propriétés n'étaient pas tout à fait identiques à celles du vibrion classique. Dans le même ordre d'idées, nous pouvons citer aussi les bacilles, étudiés par Petri, Eberth, Kitt, Liborius, Novy et Kerry, chez différentes espèces animales, et plus ou moins identiques au vibrion septique (*Voyez notre bibliographie*).

aucun danger les bovidés, surtout les adultes, contre le charbon symptomatique, en se servant du bacille de la « mancha ».

Pour ce faire, nous avons employé de préférence des cultures non chauffées, âgées de 7 à 8 jours, habituées aux milieux artificiels ; de la sorte, ces cultures ont des qualités virulentes notablement affaiblies.

La méthode qui nous a paru la meilleure est celle qui consiste à injecter sous la peau 1/4 de centimètre cube de ces cultures comme premier vaccin, et, 10 jours après, comme second, la même dose, aussi sous la peau, d'une culture de charbon symptomatique virulente, mais affaiblie par plusieurs passages en bouillon et la permanence à l'étuve (37°) pendant 7 à 8 jours. Nous ne réussissons pas aussi bien avec les cultures chauffées à 70° pendant 2 heures.

De cette façon, on corrige très sensiblement les inconvénients qui résultent de l'emploi de cultures du charbon symptomatique; celles-ci peuvent, en effet, être trop atténuées et partant peu efficaces, ou, ce qui est plus grave, suffisamment virulentes pour produire des accidents sérieux et même tuer les animaux qu'on se proposait de vacciner.

Ces vaccinations ont été essayées sur de bons métis Durham et Hereford; elles ont réussi à immuniser complètement, même contre une injection dans les muscles de 1 centimètre cube de jus musculaire provenant de cobayes morts récemment du charbon symptomatique; tous les animaux témoins mouraient sans exception.

Malgré ces bons résultats, il sera toujours prudent, si l'on veut appliquer cette méthode sur d'autres races, de faire quelques essais avant de délivrer en grand du vaccin. Nous savons, par expérience, combien il y a loin des résultats du laboratoire aux résultats des applications pratiques, et aussi le rôle important que jouent et la race des animaux et le milieu dans lequel on opère.

Avant de terminer, nous devons faire remarquer l'importance de cette étude pour la République Argentine. En

effet, au lieu d'avoir affaire au charbon symptomatique, si redouté en Europe comme dans l'Amérique du Nord, nous nous trouvons en présence d'une affection infiniment moins grave, parce qu'elle n'a pour les bovidés ni la puissance meurtrière, ni les qualités contagieuses du charbon symptomatique.

Les propriétés virulentes et le caractère pathogène de la « mancha » sont presque identiques à ceux de la septicémie de Pasteur. Or, cette dernière affection, qui est commune dans tous les pays du monde, n'a jamais fait l'objet de mesures spéciales, tellement on la considère comme bénigne au point de vue de la Police sanitaire.

BIBLIOGRAPHIE

CHARBON SYMPTOMATIQUE

1. BOLLINGER. Zur Kenntniss des sog. Geräusch, einer angeblichen Milzbrandform. (*Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin*, t. I, 1875.)
2. FESER. Studien über den sogenannten Rauschbrand des Rindes. (*Zeitschr. f. prakt. Veterinarwiss*, t. IV, 1876); — Der Milzbrand auf den oberbayerischen Alpen. (*Deutsche Zeitschr. f. Thiermed.*, t. VI, 1880.)
3. ARLOING, CORNEVIN et THOMAS. De 1879 à 1884. *Recherches sur la nature du charbon symptomatique*. Voyez l'ouvrage intitulé : *Le charbon symptomatique du bœuf*, 2e édition, 1887.
4. ARLOING. Étude sur la sérothérapie du charbon symptomatique. (*C. R. Académie des Sciences*, 1900); — De l'immunité contre le charbon symptomatique. (*C. R. Académie des Sciences*, 1900); — Nouveau procédé de vaccination contre le charbon symptomatique du bœuf. (*C. R. Académie des Sciences*, t. CXXXI, 1900.)
5. KITT. Der Rauschbrand. (*Centralblatt für Bact.*, t. I, 1887); — Ueber Abschwächung des Rauschbrandvirus durch strömende Wasserdampfe (*Id.*, t. III, 1888); — Ueber Rauschbrandschutzimpfungen mit Reinculturen. (*Id.*, IV und V, 1893); — Die Züchtung des Rauschbrandbacillus bei Luftzutritt. (*Centralb. für Bakter.*, t. XVIII, 1895); — Serumimpfung gegen Rauschbrand. (*Monatshefte für Thierheilk.*, t. XI, 1899); — Neues über Rauschbrand. (*Id.*, t. XIII, 1902.)
6. T. EHLERS. Untersuchungen über den Rauschbrandpilz. (*Inaugural-Dissertation, der hohen philosophischen Facultät der Universität*, Rostoch, 1884.)
7. E. ROUX. Sur la culture des microbes anaérobies. (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. I, 1887); — Immunité contre le charbon symptomatique conférée par des substances solubles. (*Id.*, t. II, 1888.)
8. KITASATO. Ueber den Rauschbrandbacillus und sein Culturverfahren.

(*Zeitschrift für Hygiene*, t. VI, 1889); — Ueber das Wachsthum des Rauchsbrandbacillus in festen Nährsubstraten. (*Id.*, t. VIII, 1890).
9. Shöbert. Beitrag zur Rauschbrandfage. (*Berliner thierärztl. Wochenschr.*, 1889.)
10. Nocard et Moulé. Les viandes à odeur de beurre rance. (*Bullet. Société centrale de Méd. vétér.*, 1889.)
11. Detroye et Moulé. Le charbon symptomatique chez les jeunes veaux. (*Bullet. Société centrale de Méd. vétér.*, 1892.)
12. Sanfelice. Untersuchungen über anaërobe Mikroorganismen. (*Zeitschrift für Hygiene*, t. XIV, 1893.)
13. Duenschmann. Étude expérimentale sur le charbon symptomatique et ses relations avec l'œdème malin. (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. VIII, 1894.)
14. Di Mattei. Virulenza delle spore del carbonchio sintomatico nelle carni infette. (*Giornale dell'Istit. d'Igiene sperim. di Roma*, t. IV, 1895.)
15. Mac Fadyean. Quarter-evil, or Black quarter. (*The Journal of compar. Pathology*, 1898.)
16. Von Hibler. Beiträge zur Kenntniss der durch anaërobe Spaltfilze erzeugten. Infektionserkrankungen der Tiere und des Menschen. (*Centralblatt für Bakteriol.*, t. XXV, 1899.)
17. Leclainche et Vallée. Recherches expérimentales sur le charbon symptomatique. (*Revue vétérinaire*, 1900, p. 421, 503, 685 et 744; *Annales de l'Institut Pasteur*, 3e mémoire, décembre 1902; *Revue vétérinaire*, février 1903); — Étude comparée du vibrion septique et de la bactérie du charbon symptomatique. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1900.)
18. Schattenfroh et Grassberger. Neue Beiträge zur Kenntniss der Buttersäuregährungserreger und ihrer Beziehungen zum Rauschbrand. (*Munchener Medicinische Wochenschrift*, december 1900 und januar 1901.)
19. Nocard et Leclainche. *Les maladies microbiennes des animaux*, 3e édit., 1903.

SEPTICÉMIE

20. Pasteur et Joubert. Charbon et septicémie. (*C. R. Académie des Sciences*, t. LXXXV, 1877.)
21. Pasteur, Joubert et Chamberland. La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie. (*C. R. Académie des Sciences*, t. LXXXVI, 1878.)
22. Koch. (*Mittheilungen des Kaiserlich Reichsgesundheitsamtes*, t. I, 1881.)
23. Gaffky. Experimentelle erzeugte Septikämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und accomodative Züchtung. (*Id.*, t. II, 1881.)
24. Chauveau et Arloing. Étude expérimentale de la septicémie gangreneuse. (*Bulletin Académie de medecine*, t. XIII, 1884.)
25. Kitt. Untersuchungen über malignes Œdem und Rauschbrand bei Hausthieren. (*München Jahresbericht.*, 1885.)
26. Roux et Chamberland. Immunité contre la septicémie conférée par des substances solubles. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.)
27. Cornevin. Contribution à l'étude de la gangrène foudroyante et de son inoculation préventive. (*Journal de méd. vétér.*, 1888.)
28. Penzo. Contribution à l'étude de la biologie du bacille de l'œdème malin. (*Archives italiennes de Biologie*, t. XVI, 1891.)
29. Besson. Contribution à l'étude du vibrion septique. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1895.)
30. Arloing. *Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies*, 1 vol., Lyon, 1892.
31, Leclainche. La sérothérapie de la gangrène gazeuse. (*Archives médicales de Toulouse*, 1898.)

32. Leclainche et Morel. La sérothérapie de la septicémie gangreneuse. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1901.)

AUTRES AFFECTIONS DU MÊME GROUPE

33. Eberth. Ueber einen neuen pathogenen Bacillus. (*Virchow's Archiv*, Bd. 77, 1879.)
34. Kitt. Untersuchungen über malignes Œdem und Rauschbrand bei Hausthieren. (*München Jahresber.*, 1883-1884.)
35. Petri. Spontanes Auftreten von malignem Œdem bei Kaninchen, sowie einer Septikämie bei Gänsen, Enten und Hühnern. (*Centralblatt für d. med. Wissenschaften*, 1884.)
36. Liborius. Beiträge zur Kenntniss des Sauerstoffbedürfnisses der Bakterien. (*Zeitschrift für Hygiene*, t. 1, 1886.)
37. Novy. Ein neuer anaërober Bacillus des malignes Œdems. (*Zeitschrift für Hygiene*, t. XVII, 1894.)
38. Kerry. Ueber einen neuen pathogenen anaëroben Bacillus Œsterr. (*Zeitschr. für Veterinärkunde*, t. V, 1894.)
39. Klein. Ueber nicht virulenten Rauschbrand. (*Centralblatt für Bakter.*, t. XVI, 1894.)
40. Piana et Galli-Valerio. Osservazioni sopra una varieta di B. Chauvei. (*Annales di agricoltura*, n° 210, 1896.)
41. Marek. Rauschbrand beim Schweine. (*Monatshefte für Thierheilk.*, t. VII, 1896.)
42. Battistini. Un caso di carbonchio sintomatico nel maiale. (*Clinica Veter.*, 1897.)
43. Nielsen. Ein Stück moderner Bakteriologie aus den 12 Jahrhundert. (*Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde*, t. VII et IX, 1890.)
44. Nielsen. Bradsot hos Taaret (Gastromycosis ovis). (*Tidsskrift for Veterinærer*, 1888); — Ueber Bradsot. (*Monatshefte f. prakt. Thierheilk.*, t. VIII, 1897.)
45. Mac Fadyean. Louping-ill in Sheep. (*The Journal of comp. Pathol. and Therap.*, t. VII, 1894.)
46. Jensen. Ueber Bradsot und deren Ætiologie. (*Deutsch. Zeitschr. f. Thiermed.*, t. XXII, 1897.)
47. Tokishige. Immunisirungsversuche gegen Bradsot. (*Monatshefte für Thierheilk.*, t. XII, 1901.)
48. M. Monseur. Le charbon bactérien chez le mouton. (*Annales de Cureghem*, décembre 1902.)
49. Lundgren. Die Rennthierpest. (*Zeitschrift für Thiermedicin*. t. II, 1898.)
50. Bergman. Rennthierpest und Rennthierpestbacillen (*Zeitschrift für Thiermedicin*, t. V, 1901.)

IV

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LE RÔLE DE LA LAPAROTOMIE DANS LA PÉRITONITE TUBERCULEUSE

PAR

S. SALTYKOW

Assistant à l'Institut pathologique de Groningue.

(PLANCHE VII)

L'opinion que la laparotomie guérit la péritonite tuberculeuse est bien la plus généralement admise. Néanmoins des faits opposés se sont accumulés peu à peu (Burghausen[1], Churton[2], Barrs[2], Byford[3], Corley[4], Frazer[4], Leyden[5], Borchgrevink[6].

Nous n'insisterons pas sur la bibliographie très étendue

1. BURGHAUSEN, Ueber die Tuberculose des Peritoneums (*Diss. Tübingen*, 1889).
2. CHURTON, BARRS. Discussion à la suite de la communication de HELLIER. The treatment of tuberculous peritonitis by abdominal section. Leeds and west Riding med.-chir. Soc. (*Brit. med. Journ.*, 1892, II, p. 1390).
3. BYFORD, The intestinal treatment of tuberculous peritonitis (*Annals of surgery*, 1899, vol. 30, p. 253).
4. CORLEY, FRAZER. Discussion à la suite de la communication de O'CALLAGHAM. The treatment of tubercular peritonitis by abdominal section and flushing out without drainage (*Dublin med. Journ.*, 1889, vol. 87. p. 472 et 535 Cité suivant von BRUNN).
5. LEYDEN, Discussion à la suite de la communication de CASSEL. Geheilte Bauchfelltuberculose bei Kindern Verein f. innere Med. (*Berlin. Deutsche med. Woch.*, 1900, Vereinsbeil, p. 166).
6. BORCHGREVINK, Zur Kritik der Laparotomie bei der serösen Bauchfelltuberculose. Ein klinischer und experimenteller Beitrag zur Lehre von der Bauchfelltuberculose (*Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1900, Bd 6, p. 434).

de la question, nous contentant de citer le travail récent et très soigneux de M. Max von Brunn [1].

Nous tenons seulement à constater combien le nombre de recherches expérimentales est restreint, en comparaison avec celui, beaucoup plus grand, des travaux qui se rapportent à l'étude clinique et critique de cette question. Nous ne connaissons précisément que les travaux de Nannotti et Baciocchi [2], Kischensky [3], Stchégoleff [4], Gatti [5], Wassilewski [6], Borchgrevink (*l. c.*).

Tous ces auteurs, sauf Borchgrevink, sont arrivés à des résultats plus ou moins positifs concernant l'influence curative de la laparotomie.

Quant à nous, et c'est ce que nous tenons à dire dès l'abord, nous avons bien observé après la laparotomie, comme M. Borchgrevink, diverses altérations des granulations tuberculeuses, décrites par les auteurs, mais nous n'avons pu constater que la laparotomie en fût la cause véritable, car nous avions noté des métamorphoses absolument identiques chez des animaux témoins.

Nos expériences ont été faites sur des lapins. La laparotomie a été pratiquée sur 14 lapins, 16 autres servaient de témoins.

1. Von Brunn, Ueber Peritonitis. Zuzammenf. Ref. üb. d. Peritonitis-Literatur der Jahre 1885-1900 (*Centralbl. f. Path.*, 1901, Bd XII, p. 1 et 65; — *Zur Frage der Heilwirkung der Laparatomie bei Bauchfelltbc.* p. 21 et 142.

2. Nannotti et Baciocchi, Esperimenti sugli effetti della laparotomia nella peritonite tubercolare (*Riforma med.*, 1893, n° 146; *Il Policlinico*, 1894, n° 5; *Annali delle Università Toscane.* Science cosmologiche, XX, Pisa, 1895, cité suivant Gatti, 1896).

3. Kischensky, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Laparotomie auf die Bauchfelltuberculose der Thiere (*Centralbl. f. Path.*, 1893, Bd 4, p. 865).

4. Stchégoleff, Recherches expérimentales sur l'influence de la laparotomie sur la péritonite tuberculeuse (*Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, 1894, t. VI, p. 649).

5. Gatti, Sul processo intimo di regressione della peritonite tubercolare per la laparotomia semplice (*Rif. med.*, 1894, v. I, p. 627); Ueber die feineren histologischen Vorgänge bei der Rückbildung der Bauchfelltuberkulose nach einfachem Bauchschnitt (*Arch. f. kl. Chir.*, 1896, Bd 53, p. 645 et 709).

6. Wassilewski, Ueber den Einfluss des Bauchschnittes auf den pathologisch-anatomischen Bau des Peritoneum-tuberkels (*Dissert.*, 1895, St-Petersburg, cit. *Virchow-Hirsch Jahresber.* f. 1895, II, p. 352; — Étude anatomo-pathologique sur l'influence de la laparotomie sur la péritonite tuberculeuse (*Arch. des sc. biol.*, Saint-Pétersbourg, 1896, t. IV, cit. *Virch.-Hirsch., Jahresb.* f., 1896, II, p. 326).

Nous nous sommes servi, comme agent d'infection, des cultures tuberculeuses[1] sur pomme de terre glycérinée. Dans une moitié des cas elles étaient d'une durée de trois semaines environ, dans l'autre de 4 à 9, 12 semaines et étaient ordinairement faites en partant directement de la matière tuberculeuse. Nous écrasions soigneusement la culture dans du sérum physiologique stérilisé et pratiquions l'inoculation intra-péritonéale au moyen d'une seringue. La quantité de substance inoculée variait de 1/2, 1 anse à 1/2, 1 tube de culture diluée dans 1 à 8 centimètres cubes d'eau physiologique. La laparotomie était pratiquée ordinairement, lorsque l'on constatait par la palpation l'existence de nodules dans la cavité abdominale, à savoir 13 à 108 jours après l'inoculation. Nous n'avons pas pu nous servir régulièrement des autres symptômes de péritonite tuberculeuse indiqués par les auteurs. L'amaigrissement (Stchégoleff) n'a été constaté dans nos expériences qu'à titre d'exception au cours des premières semaines après l'injection. Les jeunes lapins grandissaient et engraissaient malgré les granulations manifestes de l'abdomen.

L'émaciation excessive que quelques-uns des lapins ont présentée n'apparaissait que beaucoup plus tard. L'élévation de température à la suite des inoculations ne s'observait que rarement et était alors insignifiante.

Dans les cas où pendant longtemps la palpation ne décelait pas de nodosités ou bien si, l'abdomen étant ouvert, on ne trouvait pas de lésions spécifiques, on répétait l'infection. C'est pour éviter cette dernière éventualité que dans la suite nous injectons des quantités de culture bien plus considérables qu'au début, bien que des doses minimales suffisaient parfois.

En ce qui concerne la forme des lésions tuberculeuses nous ne sommes pas d'accord avec M. Borchgrevink, d'après lequel on ne provoque chez les animaux que de la tuberculose de l'épiploon et des ganglions lymphatiques. Il est vrai

1. Dans 19 cas, il s'agissait de la tuberculose humaine et dans 11 cas de la tuberculose aviaire. Les lésions étant les mêmes, nous parlerons indistinctement des deux séries d'expériences.

qu'on trouve dans la majorité des cas une infiltration diffuse plus ou moins accentuée de l'épiploon et de gros nodules tuberculeux du péritoine, mais on rencontre d'autre part assez souvent des granulations miliaires aussi bien sur le péritoine que dans l'épiploon.

Comme dans les expériences de M. Borchgrevink, l'épanchement était, dans nos cas, rare et peu abondant.

La laparotomie était pratiquée sous l'éther et avec les précautions d'une asepsie rigoureuse, bien entendu. Nous n'avons pas eu, grâce à cela, de mort par péritonite aiguë.

L'incision était faite sur la ligne médiane, ordinairement du scrobicule jusqu'au pubis, quelquefois un peu moins longue. La cavité abdominale restait ouverte 20 à 30 minutes environ. On inspectait toute la cavité en en éviscérant les anses intestinales. On prélevait 3 à 8 fragments d'épiploon et du péritoine pariétal, et l'on pratiquait une toilette aseptique de l'abdomen. La plaie était fermée par des sutures profondes et d'autres superficielles, et pansée avec de l'ouate hydrophile collodionnée. Dans quelques cas on faisait une inoculation intra-péritonéale des granulations tuberculeuses à un cobaye.

Deux des lapins opérés ont succombé l'un 1 heure, l'autre 24 heures après la laparotomie à la suite de la narcose, semblait-il. Un lapin est mort d'une cause accidentelle 111 jours après l'opération; deux ont succombé à la tuberculose généralisée (au bout de 11 et 381 jours). Deux animaux sont morts 12 et 367 jours après l'incision, quoique les lésions tuberculeuses ne fussent pas trop prononcées. Sept lapins ont été sacrifiés 3, 31, 56, 82, 164, 414 et 495 jours après la laparotomie. Des fragments pour l'examen microscopique ont été prélevés 1 heure, 1 jour, 3, 11, 12, 31, 56, 82, 111, 164, 367, 381, 414 et 495 jours après la laparotomie.

Quant aux animaux témoins, deux ont succombé à la pneumonie caséeuse (97 et 138 jours après l'inoculation), un est mort de tuberculose généralisée (147 jours après l'inoculation), trois sont morts de péritonite tuberculeuse (10, 13 et 17 jours après l'inoculation) et trois sont morts cachectiques bien que présentant des lésions tuberculeuses peu avancées

et en voie de guérison (58, 129 et 395 jours après l'infection). Les autres lapins ont été sacrifiés ou sont morts de causes accidentelles (6 à 282 jours après l'injection). L'examen anatomo-pathologique a été pratiqué 6, 8, 8, 10, 13, 14, 17, 19, 58, 97, 117, 129, 138, 147, 282 et 395 jours après l'infection. Tous les organes qui présentaient des lésions tuberculeuses étaient examinés au microscope. Dans les deux genres d'expériences, des frottis étaient préparés avec le liquide de l'épanchement et les granulations tuberculeuses. Les pièces destinées à la préparation des coupes étaient fixées au sublimé acide ou à l'alcool et incluses dans la paraffine ou bien dans la celloïdine. Les coupes étaient colorées d'après le procédé de Ziehl-Nelsen[1] et à l'hématoxyline-éosine ou par le procédé de van Gieson.

En comparant les chiffres ci-dessus on voit que la tuberculose généralisée a été constatée dans les deux groupes d'expériences et que, d'autre part, dans les deux groupes, on a noté des cas de survie à l'infection, survie suffisamment longue pour que ces animaux puissent être considérés comme guéris dans le sens clinique.

Nous ne pouvons pas donner de statistique comparée de guérison dans les deux groupes, car nous avons sacrifié une quantité de lapins nous intéressant surtout au mode de guérison. Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas constaté de différence aussi manifeste au profit des animaux laparotomisés que le veulent certains auteurs (Kischensky, Stchégoleff).

Quant à la métamorphose curative des lésions spécifiques, nous l'avions bien vue. De gros nodi furent retrouvés à l'autopsie réduits de volume, indurés et calcifiés. De petits nodules, surtout des granulations miliaires, disparaissaient parfois sans laisser trace (Hirschberg[2], Picqué[3] et les tra-

1. La coloration des bacilles réussit également bien, que les pièces soient incluses à la paraffine ou à la celloïdine, à condition que les coupes soient laissées 24 heures dans la fuchsine phéniquée à froid. La celloïdine se décolore mieux si l'on colle l'objet imbibé sur un morceau de bois sans l'enrober dans la celloïdine.

2. Hirschberg, *Verh. der d. ges. f. Gynæk.*, erst. *Congress. zu München*, 1886, p. 228. Cité par Vierordt, Roersch, Stchégoleff, etc.

3. Picqué, Tuberculose du péritoine et des ganglions mésentériques ; laparotomie ; amélioration (*Sem. méd.*, 1893, p. 468).

vaux expérimentaux). On ne trouvait quelquefois au niveau d'anciens nodules de la séreuse intestinale que l'agglutination des anses intestinales. L'épiploon, fortement épaissi et infiltré lors de la laparotomie, ne paraissait à l'autopsie que fibreux, libre de granulations tuberculeuses. Il ne s'agissait pas toujours, dans ces cas, de guérison dans le sens clinique du mot, de nouvelles granulations s'étant développées sur d'autres points de la séreuse ou bien dans d'autres organes de la cavité abdominale (foie, rate), parfois précisément dans la région opératoire, dans toute l'étendue de l'incision. De plus, il arrivait qu'en même temps que la tuberculose péritonéale guérissait, des lésions tuberculeuses envahissaient les poumons. Enfin, dans certains cas où les lésions anatomo-pathologiques étaient en voie de guérison, les animaux périssaient quand même cachectiques sans autre cause apparente.

Or, fait important, nous avions rencontré toutes les altérations curatives mentionnées plus haut chez des animaux témoins non laparotomisés. Du moins nous nous croyons autorisé à l'affirmer, nonobstant que nous n'ayons pu trouver dans chaque cas spécial la lésion initiale, puisque les lésions en question correspondaient parfaitement aux altérations respectives notées chez les lapins opérés.

En ce qui concerne les bacilles tuberculeux, l'observation de M. Kischensky, d'après laquelle ils seraient englobés par les cellules épithélioïdes, bientôt après la laparotomie me paraît dénuée de toute importance : j'ai rencontré en effet ce phénomène sans aucun rapport avec la laparotomie. Les premiers temps après l'inoculation, les bacilles sont englobés en grande quantité par les cellules épithélioïdes qui sont parfois littéralement bourrées de bacilles.

Nous n'avons pas non plus constaté la disparition progressive des bacilles au cours des modifications réparatrices (Kischensky, Wassilewski, Gatti). Tout au contraire, nous avons vu maintes fois des quantités énormes de bacilles de Koch dans d'anciens nodules caséeux encapsulés. On pouvait souvent constater la présence de ces amas bacillaires, après décalcification, dans des parties totalement calcifiées (fig. 4).

A quel point ces bacilles sont-ils virulents? C'est là ce que nous ne saurions dire. A en juger d'après leur aspect morphologique ils paraissaient parfois plus ou moins dégénérés; d'autres fois, au contraire, ils étaient aussi bien conservés que ceux des granulations toutes récentes. Or, on sait que les bacilles tuberculeux morts gardent souvent leur aspect normal. L'épreuve de leur virulence par inoculation aux cobayes ne nous a pas donné des résultats précis.

Nous passons à présent aux caractères microscopiques des granulations. Contrairement aux autres auteurs, nous ne sommes pas parvenu à déceler des altérations quelconques aussitôt après la laparotomie : ni infiltration par des cellules rondes (Kischensky) ou par des leucocytes (Borchgrevink), ni phagocytose (Kischensky), ni réaction inflammatoire en général (Stchégoleff), ni diminution du taux des leucocytes au profit des cellules épithélioïdes (Wassilewski, Gatti).

Nous avons vu parfois, il est vrai, des différences analogues en comparant deux préparations de granulations avant et après la laparotomie, mais il suffit de renouveler cet examen pour noter une relation inverse. En plus, si l'on tient compte du fait que les granulations ne naissent pas toutes simultanément, beaucoup d'entre elles se formant plus tard par dissémination, la différence dans la structure des tubercules devient compréhensible. En somme, nous sommes d'accord avec M. Borchgrevink que la granulation tuberculeuse demeure après la laparotomie, du moins le premier temps, inaltérable dans ses caractères principaux.

Les granulations tuberculeuses récentes types sont constituées par des cellules épithélioïdes. Elles contiennent parfois des cellules rondes du type lymphocytaire, situées entre les cellules épithélioïdes ou amassées en cercle dans les zones périphériques ; les cellules géantes n'ont été constatées que dans des lésions plus avancées. Des faisceaux de tissu conjonctif se forment ultérieurement entre les cellules épithélioïdes.

Dans plusieurs cas on pouvait observer très nettement que ces cellules leur donnaient directement naissance en se

transformant en fibroblastes, elles prenaient une forme anguleuse et poussaient des prolongements ramifiés qui donnaient naissance à des fibrilles de tissu conjonctif (fig. 2, pl. VII). Une vascularisation se produisait. Les fibres conjonctives augmentaient de volume. On ne voyait que peu du protoplasma qui entourait les noyaux devenus plus petits et foncés (fig. 3). Ce protoplasma disparaissait peu à peu et finalement on ne voyait que du tissu fibreux. Les contours primitifs d'un tubercule ainsi modifié subsistaient parfois (fig. 5, pl. VII). D'autres fois le tissu conjonctif néoformé se fondait dans le tissu conjonctif inflammatoire du pourtour du nodule, de sorte que les limites primitives de ce dernier n'étaient plus visibles.

Dans un cas (expér. V) nous avons trouvé à l'autopsie des taches rouges sur le péritoine redevenu lisse dans les points où l'on avait autrefois constaté des granulations. Microscopiquement on ne nota ici que la disparition de la structure normale du péritoine et l'accroissement du nombre des cellules du tissu conjonctif.

Nous n'avons jamais pu trouver de bacilles dans les nodules fibreux.

La métamorphose fibreuse des granulations tuberculeuses a été mentionnée par Kischensky, Nannotti et Baciocchi (1894), Borchgrevink, etc.

Il arrive souvent que l'épiploon ou la séreuse sont infiltrés d'une manière diffuse par un tissu tuberculeux embryonnaire. Si dans un cas le processus curatif a lieu, il en résulte un épaississement diffus fibreux des parties atteintes.

Il est évident que ce processus de guérison par excellence ne peut pas avoir lieu dans des granulations avec nécrose ou caséification prononcées des parties centrales. Dans ce cas le tissu conjonctif ne se développe que dans les parties périphériques cellulaires et enkyste le centre caséeux qui peut se calcifier. Il en résulte parfois de véritables petits kystes pédiculés remplis de matière caséeuse liquéfiée.

Comme nous l'avons déjà dit, nous avons rencontré ces formes de guérison aussi bien chez des animaux opérés que chez des témoins. Des altérations semblables ont été décrites

comme des cas de guérison spontanée de la péritonite tuberculeuse (Levi-Surugue [1], Borchgrevink). Cette guérison spontanée est admise en outre par de nombreux auteurs (Hegar [2], Secheyron [3], van de Warker [4], Pibram [5], Maurange [6], König [7], Williams, Hadden [8], Vierordt [9], Pic [10], Roersch [11], Conitzer [12], Herringham [13], Ehler [14], Jessier [15], Ewald [16], Baginsky, Heubner [17]).

Ceci n'a d'ailleurs rien qui puisse nous surprendre, la tuberculose guérit d'autres organes (poumons, ganglions), étant d'observation courante dans les autopsies humaines.

1. Levi-Surugue, Reproduction expérimentale des différentes formes de la tuberculose péritonéale (*Revue de méd.*, 1898, t. XVIII, p. 638).

2. Hegar, Entstehung, Diagnose und chirurgische Behandlung der Genitaltuberkulose des Weibes. Stuttgart, 1886. Cité par Vierordt. Ueber die Tuberculose der serösen Häute (*Zeitschr. f. kl. Med.*, 1888, Bd 13, p. 174).

3. Secheyron, Du traitement chirurgical de la péritonite tuberculeuse (*Nouv. Arch. d'obstétr. et de gynéc.*, 1887, n° 11. Cité d'après Virch.-Hirsch. (*Jahresb.*, f., 1887, II, p. 698).

4. Van de Warker, Laparotomy as a cure for tuberculosis of the peritoneum (*The Americ. Journ. of Obstetr.*, 1887, vol. XX, p. 932).

5. Přibram, Ueber Therapie der Bauchfelltuberculose mit besonderer Berücksichtigung der Laparotomie (*Prag. med. Woch.*, 1887, XII, Jahrg., p. 295).

6. Maurange, *De l'intervention chirurgicale dans la péritonite tuberculeuse*, Paris, Steinheil, éditeur, 1889.

7. König, Ueber den Hydrops tuberculosus der Peritonealhöle und seine Behandlung. X. intern. Congress in Berlin (*Berl. kl. Woch.*, 1890, p. 739).

8. Williams, Hadden, Discussion à la suite de la communication, — Finlay, A Case of Tuberculous Peritonitis and double Pleurisy, resulting in Recovery (*Clinic. soc. of London. Brit. med. Journ.*, 1890, vol. II, p. 1011).

9. Vierordt, Ueber die Peritonealtuberculose, besonders über die Frage ihrer Behandlung (*D. Arch. f. kl. med.*, 1890, Bd 46, p. 369).

10. Pic, Essai sur la valeur de l'intervention chirurgicale dans les péritonites tuberculeuses généralisées et localisées (*Thèse* de Lyon, 1890), cité d'après v. Brunn.

11. Roersch, Du traitement chirurgical de la péritonite tuberculeuse (*Revue de Chirurgie*, 1893, t. XIII, p. 529).

12. Conitzer, Zur operativen Behandlung der Bauchfelltuberculose im Kindesalter (*Deutsche med. Woch.*, 1893, XIX, p. 688).

13. Herringham, On chronic peritonitis, with especial reference to that form, which is caused by tubercle, and a discussion upon its treatment (*St. Barthol. hosp. Reports*, 1893, vol. 29, p. 63). Cité d'après v. Brunn.

14. Ehler, Ueber Peritonitis tuberculosa (*Münch. med. Woch.*, 1900, 47 Jahrg., II, p. 1823.

15. Jessier, Traitement de la péritonite tuberculeuse (*XIII° Congrès international*, Paris, 1900. Sect. de pathol. gén., *Semaine méd.*, p. 287).

16. Ewald, Discussion à la suite de la communication Jessier.

17. Baginsky, Heubner, Discussion à la suite de la communication Cassel. Geheilte Bauchfelltuberculose bei Kindern. Verein f. inn. Med. Berlin (*Deutsche med. Woch.*, 1900, Vereinsbeil, p. 165).

Toutefois, en présence des faits cliniques d'amélioration presque immédiate à la suite d'une laparotomie, nous ne nous croyons pas autorisé à nier l'efficacité de la laparotomie dans la péritonite tuberculeuse humaine. Il est possible qu'un agent aussi énergique que la laparotomie, influence d'une manière ou d'une autre les lésions du péritoine.

Ce sur quoi nous insistons expressément, c'est que nous n'avons point trouvé, dans nos expériences, d'altérations aiguës à la suite de laparotomie, la guérison anatomique se développant peu à peu et absolument sous les mêmes formes anatomiques que chez des animaux non laparotomisés.

EXPÉRIENCES

Expérience I. — Laparotomie 46 jours après l'inoculation. Autopsie 1 heure après la laparotomie.

20 novembre 1900. Injection d'une émulsion de 1/2 tube de culture de la tuberculose humaine en 8 centimètres cubes de sérum physiologique.

12 janvier 1901. Laparotomie. Un nodule épiploïque du volume d'un pois. Quinze à vingt granulations variant du volume d'une tête d'épingle à celui d'une lentille sur la séreuse de l'intestin. Un nodule gros comme un haricot au niveau de l'injection.

Le lapin est mort 1 heure après, par suite de la narcose.

L'examen microscopique comparatif de nombreux fragments prélevés au cours de la laparotomie et à l'autopsie ne démontre point de différence dans les deux ordres de pièces.

Exp. II. — Laparotomie 17 jours après inoculation. Autopsie 1 jour après la laparotomie.

25 août 1900. Poids du lapin : 1 770 grammes. Température : 39°,9. Injection d'une émulsion de 10 anses de culture de tuberculose humaine en 6 centimètres cubes de sérum physiologique.

30 août 1900. Poids : 1 580 grammes. Température : 40°. Un nodule dans la région d'injection.

4 septembre 1900. Poids : 1 660 grammes. On constate par la palpation un second nodule plus haut. Le premier nodule s'ouvre au dehors.

11 septembre 1900. Poids : 1 605 grammes. Laparotomie. Un nodule caséeux gros comme une noix dans la région d'injection. D'assez nombreuses granulations tuberculeuses de la grosseur d'un grain de millet à celle d'un haricot en plusieurs points de la tunique séreuse. Tuberculose des

ganglions lymphatiques. Épiploon infiltré jusqu'à acquérir l'épaisseur du petit doigt. Petite quantité d'un liquide séreux.

12 septembre 1900. Le lapin est trouvé mort. Microscopiquement point de différence entre les pièces prélevées à l'opération et à l'autopsie.

Exp. III. — Laparotomie 106 jours après l'inoculation. Autopsie 3 jours après la laparotomie.

11 décembre 1900. Injection d'une émulsion de 1/2 tube d'une culture de la tuberculose humaine dans 5 centimètres cubes de sérum physiologique.

27 mars 1901. Laparotomie. Cinq ou six nodules du volume d'un pois, à la séreuse pariétale et plusieurs dans l'épiploon. Sur l'intestin plusieurs nodules caséeux de la grosseur d'une noisette.

30 mars 1901. Le lapin est sacrifié. Beaucoup de nodules calcifiés et enkystés. Après la laparotomie, point de changement dans les nodules plus récents.

Exp. IV. — Laparotomie 17 jours après l'inoculation. Autopsie 11 jours après la laparotomie.

31 août 1900. Poids du lapin : 2 000 grammes. Température : 39°,6. Injection de 2 anses d'une culture de la tuberculose humaine écrasée et diluée dans 3 centimètres cubes d'une solution physiologique.

23 septembre 1900. Poids : 2 000 grammes. Température : 40°. Laparotomie. Point de tuberculose. Injection de 8 anses de tuberculose humaine.

10 octobre 1900. Poids : 1 600. Laparotomie. Caséification en masse de l'épiploon et du péritoine au pourtour de l'injection. De plus, quelques nodules caséeux et granulations miliaires dans le petit bassin. Épanchement peu abondant.

21 octobre 1900. Le lapin est mort.

Tuberculose généralisée. Les tubercules des fragments prélevés à l'autopsie contiennent moins de cellules épithélioïdes et plus de cellules fusiformes.

Exp. V. — Laparotomie 17 jours après l'inoculation. Autopsie 12 jours après la laparotomie.

25 septembre 1900. Injection de 5 anses de tuberculose aviaire émulsionnée dans 6 centimètres cubes de solution physiologique.

12 octobre 1900. Laparotomie. Une quinzaine de nodules de la grosseur d'un grain de millet à celle d'un pois. Petit épanchement.

24 octobre 1900. Le lapin est mort.

On ne retrouve à l'autopsie que les plus gros nodules, le reste a disparu. Dans l'épiploon on constate plus de lésions tuberculeuses qu'autrefois. Granulations miliaires dans le foie. Point d'épanchement.

Microscopiquement, au niveau des tubercules disparus, rien, que du tissu conjonctif inflammatoire.

Exp. VI. — Laparotomie 15 jours après l'inoculation. Autopsie 31 jours après la laparotomie.

12 septembre 1900. Poids : 1 610 grammes. Injection de 6 anses de culture de tuberculose humaine en 4 centimètres cubes de sérum physiologique.

27 septembre 1900. Le lapin paraît malade. Laparotomie. Plusieurs nodules du péritoine atteignant la grosseur d'un pois.

11 octobre 1900. Le lapin va mieux.

28 octobre 1900. Poids : 1 690. Le lapin est tué. Péritonite bien plus prononcée. Dissémination miliaire. Microscopiquement les nodules plus gros contiennent plus de tissu conjonctif fibrillaire et moins de cellules épithélioïdes et de bacilles tuberculeux.

Exp. VII. — Laparotomie 43 jours après l'inoculation. Autopsie 56 jours après la laparotomie.

21 juillet 1900. Poids : 1 755 grammes. Température : 40°,8. Injection de 1 centimètre cube d'une émulsion de 2 anses de culture tuberculeuse aviaire en 3 centimètres cubes d'eau physiologique.

27 juillet 1900. Poids : 1 895 grammes. Température : 40°.

2 septembre 1900. Poids : 2 430 grammes. Température : 40°.

Laparotomie. Gros nodules caséeux au point de l'injection. Granulations miliaires de l'épiploon.

28 octobre 1900. Le lapin est tué. Une dizaine de nodules de la grosseur d'un grain de millet à celle d'une lentille. Épiploon considérablement infiltré. Petit tubercule dans le foie. Agglutination dans la région opératoire.

A l'examen microscopique les granulations d'épiploon sont totalement fibreuses. Dans d'autres tubercules on ne constate point de différence des structures.

Exp. VIII. — Laparotomie 108 jours après l'inoculation. Autopsie 82 jours après la laparotomie.

27 novembre 1900. Injection de 1/2 tube de culture de tuberculose humaine en 8 centimètres cubes de sérum physiologique.

15 mars 1901. Laparotomie. Nodules caséeux atteignant la grosseur d'une noisette et de la tuberculose miliaire du péritoine.

5 juin 1901. Le lapin est tué. Les granulations miliaires ont disparu. Agglutination des intestins. Les gros nodules sont réduits de volume et aplatis.

La calcification est plus prononcée à l'autopsie.

Exp. IX. — Laparotomie 40 jours après l'inoculation. Autopsie 111 jours après la laparotomie.

18 août 1900. Poids du lapin 1 775 grammes. Injection d'un tube de tuberculose aviaire émulsionnée dans 3 centimètres cubes de liquide physiologique.

27 septembre 1900. Laparotomie. D'assez nombreux nodules jusqu'à la grosseur d'une noisette.

16 janvier 1901. Le lapin meurt par cause accidentelle. Les nodules sont plus petits, calcifiés; ils contiennent de nombreux bacilles.

Exp. X. — Laparotomie 13 jours après l'inoculation. Autopsie 164 jours après la laparotomie.

1er octobre 1900. Poids : 1430 grammes. Température : 39°. Injection d'un tiers de tube de bacille aviaire dans 5 centimètres cubes de sérum physiologique.

14 octobre 1900. Poids : 1825 grammes. Température : 40°,6. Laparotomie. Deux nodules caséeux de la grosseur d'un pois, granulations miliaires et d'autres plus grandes.

27 mars 1901. L'animal est tué. Plusieurs nodules caséeux de la grosseur d'une noix. Granulations miliaires d'épiploon, du foie et du péritoine. Agglutination des anses intestinales.

Les nodules sont calcifiés et enkystés. Nombreux bacilles.

Exp. XI. — Laparotomie 28 jours après l'inoculation. Autopsie 367 jours après la laparotomie.

13 juillet 1900. Injection de 1 centimètre cube d'émulsion de deux anses de la tuberculose humaine dans 5 centimètres cubes d'eau physiologique.

10 août 1900. Laparotomie. Plusieurs nodules de la grosseur d'un pois à celle d'une noisette. Épiploon infiltré.

12 août 1901. Est mort. Le péritoine est redevenu parfaitement lisse. Dans l'épiploon deux nodules de la grosseur d'un pois et de celle d'une noisette. Dans le foie deux granulations miliaires.

Au microscope, calcification prononcée avec de nombreux bacilles, du tissu conjonctif dans les zones périphériques. Épiploon tout fibreux.

Exp. XII. — Laparotomie 65 jours après l'inoculation. Autopsie 381 jours après la laparotomie.

26 juillet 1900. Injection d'une émulsion de 8 anses de culture de tuberculose humaine en 2 centimètres cubes d'eau physiologique.

28 septembre 1900. Le lapin paraît bien portant. Laparotomie. Plusieurs tubercules de la grosseur d'un pois à celle d'une noix. Infiltration tuberculeuse de l'épiploon.

14 octobre 1901. Le lapin est mort. Pneumonie caséeuse. Dans le péritoine 6 nodules du volume d'un pois. Infiltration caséeuse diffuse au niveau de la plaie opératoire. Nombreux bacilles tuberculeux dans les nodules calcifiés et enkystés.

Exp. XIII. — Laparotomie 60 jours après l'inoculation. Autopsie 414 jours après la laparotomie.

11 août 1900. Injection de 3 anses de bacilles de tuberculose humaine dans 1 centimètre cube de sérum physiologique.

24 septembre 1900. Deuxième injection de 7 anses de culture en 7 centimètres cubes d'eau.

10 octobre 1900. Laparotomie. Nombreux nodules jusqu'à la grosseur d'un haricot. Petit épanchement.

29 novembre 1901. L'animal est sacrifié. Une douzaine de nodules calcifiés et fibreux de la grosseur d'une lentille à celle d'un pois. Point de bacilles.

Exp. XIV. — Laparotomie 52 jours après la première inoculation. Autopsie 495 jours après la laparotomie.

11 août 1900. Poids du lapin : 1 700 grammes. Injection de 3 anses de culture dans 1 centimètre cube d'eau physiologique.

24 septembre 1900. Deuxième injection de 7 anses de culture dans 5 centimètres cubes d'eau.

2 octobre 1900. Poids : 2000 grammes. Laparotomie. Deux nodules de la grosseur d'un pois et de celle d'une noix, et plusieurs tubercules miliaires.

19 décembre 1901. Le lapin est sacrifié. Agglutination de l'intestin. Deux groupes de tubercules miliaires. Les gros nodules ont disparu.

Les petits nodules sont calcifiés et contiennent de grandes quantités de bacilles de Koch.

Quant aux animaux témoins, je ne citerai que quelques exemples à l'appui de ce fait que le même processus curatif peut se développer sans laparotomie.

Exp. IX. — Autopsie 58 jours après l'inoculation.

13 octobre 1900. Injection de 1/2 tube de culture de tuberculose humaine dans 5 centimètres cubes d'eau physiologique.

10 décembre 1900. Le lapin est mort cachectique. Au péritoine une quinzaine de nodules pédiculés de la grosseur d'un pois. Plusieurs tubercules miliaires de la rate. Les gros nodules sont caséeux, enkystés, en partie calcifiés.

Exp. X. — Autopsie 117 jours après l'inoculation.

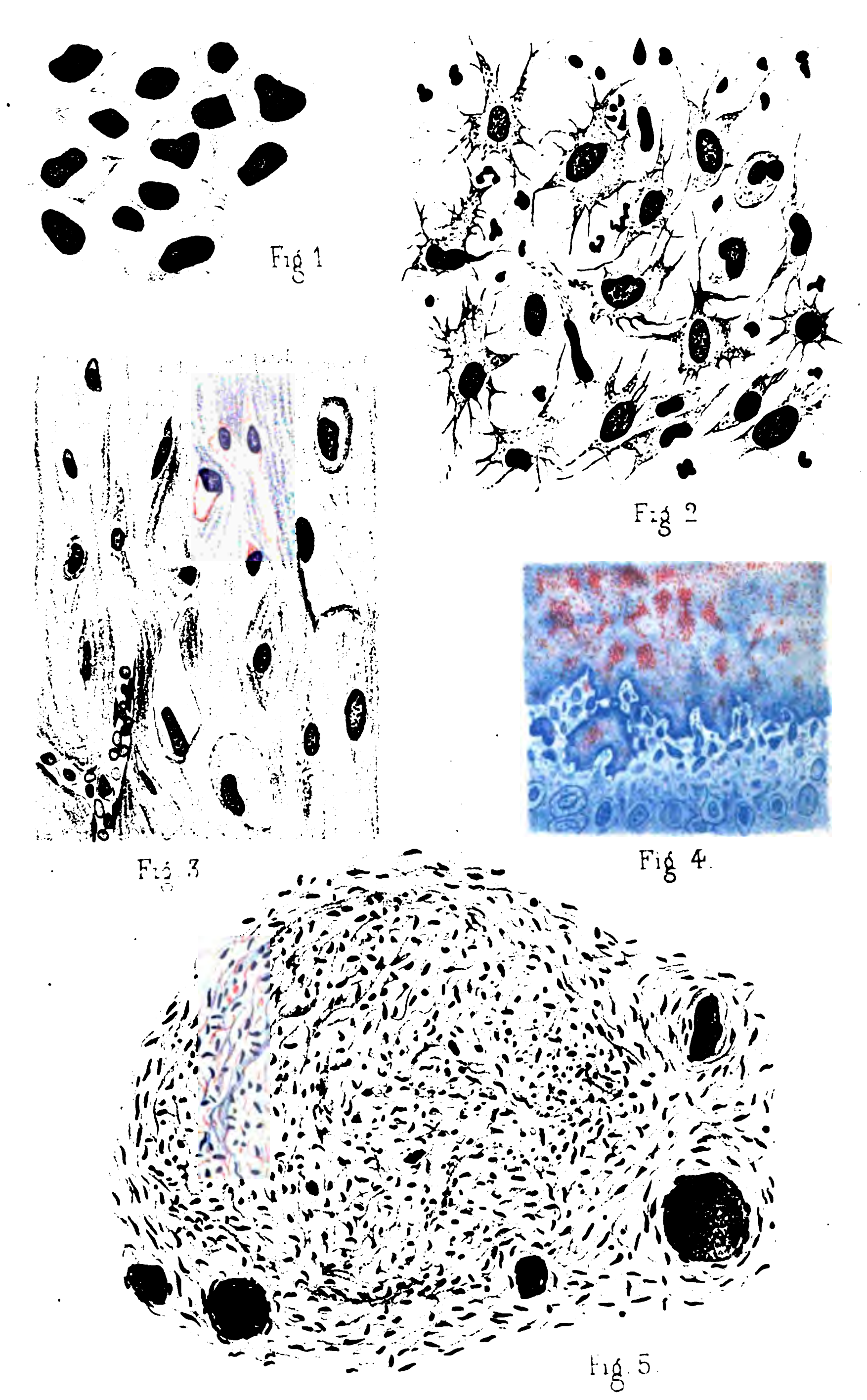
4 septembre 1900. Injection de 7 anses de culture tuberculeuse en 5 centimètres cubes d'eau physiologique.

31 décembre 1900. Le lapin est mort d'une façon accidentelle. Une dizaine de nodules caséeux, enkystés, calcifiés, pédiculés.

Exp. XII. — Autopsie 129 jours après l'inoculation.

12 octobre 1900. Injection de 1/3 tube de bacilles de tuberculose humaine dans 4 centimètres cubes de sérum physiologique.

18 février 1901. Le lapin est mort cachectique. Au péritoine plusieurs tubercules fibreux de la grosseur d'un grain de millet et un nodule



Masson & Cie éditeurs.

V Roussel Lith.

calcifié gros comme un pois. L'épiploon est fibreux et contient de petits tubercules calcifiés.

Exp. XVI. — Autopsie 395 jours après l'inoculation.

10 octobre 1900. Injection de 1/3 tube de culture de tuberculeuse aviaire dans 5 centimètres cubes de solution physiologique.

31 octobre 1901. Le lapin est mort cachectique. A la séreuse un nodule gros comme un grain de millet et deux du volume d'une lentille. Tous les trois totalement calcifiés, pédiculés.

Ce travail fut commencé, à l'Institut Pasteur, sous la direction de M. Metchnikoff à qui je tiens à témoigner ma gratitude affectueuse pour son hospitalité et l'intérêt bienveillant qu'il a montré pour mon travail.

EXPLICATION DE LA PLANCHE VII

Fig. 1. — Cellules épithélioïdes d'un tubercule récent, 17 jours après l'inoculation. Grossissement 750.

Fig. 2. — Métamorphose fibreuse d'un tubercule. Les cellules épithélioïdes devenues fibroblastes poussent des prolongements qui donnent naissance à des fibrilles. Entre ces cellules, des noyaux ratatinés et détruits. 60 jours après l'inoculation. Grossissement 650.

Fig. 3. — Métamorphose fibreuse avancée d'un tubercule. Les cellules épithélioïdes sont privées pour la plupart de leur protoplasma et incluses dans du tissu conjonctif fibreux. 414 jours après l'inoculation, 381 jours après la laparotomie. Grossissement 750.

Fig. 4. — Un tubercule avec de nombreux bacilles dans son centre calcifié (moitié supérieure de la figure). La partie inférieure du dessin représente les lésions de nécrose. 495 jours après l'inoculation, 143 jours après la laparotomie. Grossissement 500.

Fig. 5. — Un tubercule de l'épiploon devenu fibreux, logé dans du tissu conjonctif, avec des vaisseaux sanguins. 99 jours après l'inoculation, 56 jours après la laparotomie. Grossissement 120.

Erratum. — Dans le mémoire Wolff, paru dans le numéro de novembre 1902 de ces *Archives*, il faut lire page 754, lignes 3 et 4 : *qu'il y a dans le sang, les dérivés de deux tissus, du tissu lymphatique et du tissu myéloïde ;* au lieu de : *qu'il y a dans le sang deux tissus différents ; le tissu lymphatique et le tissu myéloïde.*

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Recherches sur l'étiologie de la maladie du sommeil, par le **Dr Aldo Castellani** [illegible]

[illegible]

liquide céphalo-rachidien d'individus atteints de maladie du sommeil. Il faut suivre la technique suivante. On ponctionne comme d'habitude, et il faut retirer au moins 15 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien. Il est préférable de rejeter les premiers centimètres cubes qui peuvent contenir du sang. Quand le liquide est clair, on en recueille 10 centimètres et on centrifuge un quart d'heure. On trouve au fond du tube un léger sédiment blanchâtre, parfois une trace de sang.

On décante et on examine le sédiment à un faible grossissement. Comme les trypanosomes sont assez mobiles au début, on arrive à les voir aisément.

Sur 34 cas ponctionnés pendant la vie on constata 20 fois la présence de trypanosomes. Comme contre-épreuve, chez douze malades atteints de maladies quelconques, le liquide céphalo-rachidien ne montra aucun trypanosome.

On trouve ce parasite également dans le sang, mais avec plus de difficultés.

Le parasite, au point de vue morphologique, ressemble aux autres trypanosomes. Il a une apparence vermiforme, une extrémité plus ou moins conique avec un flagellum à l'autre extrémité, une membrane ondulante et une vacuole. Il se colore bien par la méthode de Romanowsky-Leishmann. Il semble ne point différer beaucoup du *trypanosoma gambiense,* signalé par Dutton chez l'homme. M. Castellani signale cependant quelques particularités relatives à la position du micronucleus (centrosome), de la vacuole et du flagellum, particularités qui le portent à croire qu'il s'agit là d'une espèce nouvelle.

L'auteur conclut de ses recherches qu'ayant constaté, dans 70 p. 100 des cas de maladie du sommeil qu'il a examinés, la présence de trypanosome, dans le liquide céphalo-rachidien, il y a là plus qu'une coïncidence. Il est porté à croire que la maladie du sommeil est probablement due au trypanosome décrit plus haut. De plus, une infection streptococcique, secondaire, survenant fréquemment aux derniers stades de l'affection, doit jouer un certain rôle sur la marche de la maladie.

Tropical Diseases. A Manual of the diseases of warm climates (*Maladies Tropicales. Manuel des maladies des pays chauds*), par **Patrick Manson**, in-8 avec 130 illustrations et deux planches en couleurs. Cassell et Cie, Londres, Paris, New-York et Melbourne, 1903.

La troisième édition de ce manuel, que l'on peut considérer à juste titre, dans sa clarté et sa concision, comme un chef-d'œuvre, contient toutes les récentes acquisitions de la science en pathologie exotique.

Depuis la première édition, parue en 1898, la médecine tropicale a progressé à pas de géant. Sous l'influence de l'expansion coloniale simultanée des grandes puissances européennes, des écoles de médecine coloniale se sont fondées, en Angleterre, en Allemagne et en France. A leur instigation, des missions scientifiques nombreuses sont parties en Afrique ou en Asie, avec un but scientifique déterminé qui était de chercher la solution de tel ou tel problème encore obscur ayant trait aux maladies des pays chauds.

Il est résulté de tous ces efforts, dit M. Manson dans sa préface, une activité phénoménale dans l'étude de la pathologie exotique; notre savoir dans cette branche de la médecine s'en est considérablement accru. Citons seulement la notion du rôle des moustiques dans la propagation du paludisme de la fièvre jaune, la découverte du mode exact de l'inoculation à l'homme de la filaire nocturne par les moustiques, la découverte de la présence de trypanosomes chez l'homme, le mode, jadis inconnu, par lequel l'ankylostome duodénal peut pénétrer dans l'organisme, c'est-à-dire par la peau (Looss).

Des maladies nouvelles ont été découvertes, et s'il est vrai qu'au point de vue thérapeutique on ne peut noter aucun progrès considérable, on a le droit de constater que nous sommes mieux armés qu'il y a dix ans, au point de vue du diagnostic et de la prophylaxie.

De nombreuses figures nouvelles, accompagnant un remaniement, considérable sur certains points, du texte des éditions précédentes, ajoutent encore à la valeur de ce livre, sans lui faire perdre le caractère de manuel que son illustre auteur a su lui conserver, tout en le mettant au courant des données les plus récentes.

Le Gérant : Pierre Auger.

15e Année. Septembre 1903. N° 5.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES SUR LA POLYVALENCE DU SÉRUM ANTISTREPTOCOCCIQUE

PAR

Julie DE PIASSETZKA

Docteur en médecine.

(TRAVAIL DE L'INSTITUT POUR L'ÉTUDE DES MALADIES INFECTIEUSES PROFESSEUR Dr TAVEL; BERNE.)

INTRODUCTION

Les expériences cliniques démontrent que dans les infections streptococciques l'application d'un même sérum donne des résultats différents : dans un cas il amène la guérison ; dans d'autres, employé de la même manière et au même moment de la maladie, l'effet est nul, ou bien médiocre.

Pour expliquer ce fait en apparence paradoxal on peut faire deux hypothèses : ou l'individu traité ne réagit pas par insuffisance de *compléments*, ou le sérum employé provient d'un animal immunisé avec une variété de streptocoques différente de celle qui a produit l'infection (variété *hétérologue*).

C'est à cette dernière explication que se rattache l'école de *Denys* à Louvain, et la question a été élucidée par le travail de *Van de Velde* : « *De la nécessité d'un sérum polyvalent pour combattre les streptocoques chez le lapin*, 1897. » Dans

ce travail, Van de Velde prouve par ses expériences que le sérum A, par exemple, très actif envers le streptocoque A, a un pouvoir très faible envers le streptocoque P et *vice versa*, tandis que le sérum obtenu par l'immunisation avec le mélange des streptocoques *AP* est devenu très actif, en acquérant à la fois les propriétés du sérum A et du sérum P. Le présent travail a pour but de contribuer à élucider cette question de la polyvalence du sérum antistreptococcique.

Sur le conseil du Pr Tavel j'ai repris cette question en immunisant des lapins avec quatre espèces de streptocoques cultivés dans son laboratoire. Les streptocoques choisis provenaient des cas cliniques suivants :

1. Péristrumite (streptocoque A).
2. Abcès gazeux (streptocoque B).
3. Thyroïdite (streptocoque C).
4. Diplostreptocoque intestinal (streptocoque D).

D'autres animaux enfin ont été immunisés avec ces quatre espèces pour obtenir un *sérum-mélange*.

Il y a actuellement quatre manières d'immuniser les animaux avec le streptocoque :

1) Avec la *toxine* (Roger, Marmorek).

2) Avec *des cultures d'une variété quelconque à virulence renforcée par des passages multiples sur les animaux* (Marmorek).

3) Avec *des cultures de variétés pathogènes pour l'homme, mais dont la virulence a été exaltée par des passages sur l'animal* (Van de Velde, Denys).

4) Avec *des cultures de variétés aussi nombreuses que possible, toutes pathogènes pour l'homme, mais dont la virulence n'a pas été exaltée par des passages sur les animaux, mais conservée par la culture sur des milieux spéciaux appropriés* (Tavel).

Me conformant à ce principe, d'après lequel on a fait à l'institut de Berne le sérum qui a donné les meilleurs résultats cliniques, je me suis servi de cultures que pendant toute la durée de mon travail j'ai conservées sur des milieux nutritifs appropriés, ne leur faisant subir aucun passage.

Pour immuniser les lapins j'ai fait des injections sous-cutanées, en employant des cultures âgées de 48 heures.

Pour atténuer l'infectiosité des cultures vivantes au commencement des injections, je leur ai fait subir l'influence de la solution de Lugol pendant 1/4 d'heure. Le tableau ci-joint montre le procédé de l'immunisation. Bien que mes cultures fussent d'une virulence moyenne, l'immunisation présenta beaucoup de difficultés, les lapins étant très sensibles au streptocoque. Sur 21 lapins chez lesquels l'immunisation a été commencée, je n'ai réussi à la terminer que sur 6, soit 28.6 p. 100; 71.4 p. 100 ont péri; 12 (57.1 p. 100) sont morts après les premières injections, succombant à une intoxication rapide, et les 3 autres (14.3 p. 100) sont morts dans la première moitié de l'immunisation à la suite d'une lente cachexie. Je n'ai pas pu, malgré toutes les précautions prises : augmentation lente des doses, injection de la culture à différentes places, arriver à faire supporter aux animaux plus de 30 centimètres cubes. De nombreux abcès se formaient et l'animal périssait.

La valeur du sérum obtenu a été éprouvée au moyen de trois méthodes :

1) L'*agglutination;*

2) La *bactéricidie « in vitro » ;*

3) La *bactéricidie « in vivo »*.

I. — L'AGGLUTINATION

Il est connu que certaines espèces de streptocoques troublent le bouillon, en faisant un dépôt insignifiant, tandis que d'autres espèces le laissent clair et font un dépôt au fond des tubes. *Von Lingelsheim*, dans son travail « *Aetiologie und Therapie der Streptokokkeninfection* », dit : « dass diffuse Trübung für kurze Streptokokken spricht » (p. 8), et plus loin il cite la description des cultures en bouillon faites par *Pasquale :*

« 1° Bouillon mehr oder weniger getrübt mit mehr oder weniger reichlichem, schleimig fattenbildendem oder körnigem Bodensatz.

« 2° Bouillon klar, mit schleimig fadenbildendem Bodensatz.

« 3° Bouillon klar, mit körnigem oder fetzigem, flockigem Bodensatz » (p. 8).

Van de Velde, dans son travail cité plus haut, attribue à l'agglutination une grande importance diagnostique et ajoute que, dans des expériences de ce genre, il faut se borner à opérer sur des cultures qui présentent un trouble homogène, et que les streptocoques laissant le bouillon clair ne peuvent servir à la réaction. Parmi les streptocoques avec lesquels j'ai travaillé, il n'y a que le diplostreptocoque qui troublait le bouillon d'une manière homogène, ce qui correspond à la définition donnée par *v. Lingelsheim* pour le streptococcus brevis; mes autres espèces laissaient le bouillon clair et rappelaient parfaitement la description de la culture de Pasquale n° 3.

Il me parut donc nécessaire de préparer un milieu de culture pouvant être troublé par tous mes streptocoques. Après quelques essais infructueux avec différents bouillons, entre autres celui recommandé par Marmorek dans son travail. « Le streptocoque pathogène pour l'homme » (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1902, p. 700), je finis par trouver le milieu désiré. On sait par le travail d'*Eguet*, fait dans ce laboratoire, que le streptocoque trouble fortement le bouillon sucré (1 p. 100); on sait d'autre part qu'il pousse très activement sur le bouillon-sérum; j'eus l'idée de combiner ces deux milieux de la manière suivante : 2 parties de bouillon sucré (1 p. 100) + 1 partie de sérum normal de cheval. Le milieu ainsi composé est parfaitement clair, ne présente pas la moindre opalescence, et le streptocoque y pousse très activement en troublant le bouillon. si fort que le milieu devient absolument opaque.

Pour faire l'agglutination je me suis servi toujours d'une culture âgée de 24 heures, ensemencée avec une anse bien pleine d'une culture fraîche sur agar incliné (culture âgée de 2-3 jours). Je n'ai jamais pratiqué l'ensemencement avec du bouillon, car j'ai remarqué au commencement de mon travail que le streptocoque pousse alors

très mal. Après 24 heures de culture il présente un trouble qui n'est pas très accentué, mais si on prend deux tubes et qu'on ajoute à l'un du sérum antistreptococcique, en laissant l'autre tube comme contrôle sans l'addition de sérum spécifique, et qu'on place ces deux tubes pendant 24 heures à l'étuve (on sait qu'il se sera passé *48 heures* depuis l'ensemencement de la culture), on verra que la culture du tube additionné du sérum antistreptococcique s'est éclaircie (à moins que le sérum employé ne soit trop hétérologue), et que les streptocoques sont agglutinés, tandis que la culture du tube contrôle présente un trouble très intense et une couleur brun grisâtre ou blanchâtre suivant les espèces. Si on laisse les deux tubes à l'étuve encore plus longtemps, la différence va s'accentuant, car le streptocoque pousse très longtemps dans notre milieu, tandis que s'il est additionné de sérum antistreptococcique la pullulation paraît cesser et le phénomène de l'agglutination qui a éclairci le bouillon continue à se manifester. Les cultures devenues troubles après 48 heures gardent leur aspect pendant un temps indéfini. J'ai conservé mes cultures pendant 3 ou 4 semaines sans observer un changement quelconque.

Il est à remarquer qu'une proportion *de sérum normal* plus forte que celle qui a été indiquée ci-dessus pour notre milieu spécial, soit 1 sérum + 2 bouillon sucré, n'a pas d'inconvénient, le trouble est tout aussi fort, tandis qu'avec une proportion plus faible l'expérience peut ne pas réussir. La proportion de sérum antistreptococcique la plus favorable pour obtenir l'agglutination dans notre milieu a toujours été de 1 : 20. Les expériences ont été faites de la façon suivante et ont donné les résultats consignés dans le tableau I.

+ signifie une agglutination complète, L une agglutination presque nulle, un éclaircissement minime en haut du tube, et — point d'agglutination.

TABLEAU I

LES ESPÈCES DE STREPTOCOQUES ET DE SÉRUMS ANTISTREPTOCOCCIQUES	DEGRÉS DE L'AGGLUTINATION
Sérum A + streptocoque A	+
— B + — B	+
— C + — C	+
— D + — D	+
— ABCD + — ABCD.	+
— A + — BCD	L
— B + — ACD	L
— C + — ABD	L
— D + — ABC	—

Il résulte de cette expérience que ce sont des sérums homologues qui produisent une agglutination complète; quant aux sérums hétérologues, ou ils agissent d'une façon incomplète ou bien leur action est nulle.

II. — LA BACTÉRICIDIE « IN VITRO »

Pour étudier le pouvoir bactéricide de mon sérum, j'ai fait une série d'expériences avec des plaques, mais auparavant j'ai tenu à étudier le pouvoir bactéricide du sérum de cheval, quelques auteurs, entre autres Denys, affirmant que ce sérum est privé de toute action *in vitro*. Une première série d'expériences a porté sur le sérum antistreptococcique frais de cheval âgé de 1 heure, de 6 heures, de 24 heures, de 48 heures et de 72 heures. Une seconde série d'expériences a été faite avec du sérum normal frais de cheval, plus du sérum antistreptococcique vieux ou du sérum antistreptococcique frais chauffé pendant une demi-heure à 56°. L'expérience se faisait de la façon suivante :

Un tube contenant une culture de streptocoques (âgée de 2 jours) est secoué pendant plusieurs minutes. On prend ensuite quatre tubes de bouillon peptonisé (de 5 centimètres cubes chacun) et on ajoute à chacun deux cuillers de platine de la culture secouée. Au premier tube on ajoute

AGE DU SÉRUM	SÉJOUR A L'ÉTUVE	NOMBRE DE GOUTTES	NOMBRE DE COLONIES — SÉRUM ANTI-STREPTOCOCCIQ.	NOMBRE DE COLONIES — SÉRUM NORMAL
1 heure. . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	4 470	4 470
»	»	2 gouttes. .	4 710	8 970
»	»	5 — . .	4 030	2 670
»	»	10 — . .	7 320	3 960
»	6 heures . .	Contrôle. . . .	3 690	3 690
»	»	2 gouttes. .	18 420	14 900
»	»	5 — . .	15 052	25 080
»	»	10 — . .	23 848	2 630
»	24 heures . .	Contrôle. . . .	5 000	5 000
»	»	2 gouttes. .	1 460	14 280
»	»	5 — . .	1 360	8 306
»	»	10 — . .	750	14 720
3 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	6 720	6 720
»	»	2 gouttes. .	6 720	5 850
»	»	5 — . .	9 360	8 340
»	»	10 — . .	8 820	2 800
6 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	6 320	6 320
»	»	2 gouttes. .	6 120	7 520
»	»	5 — . .	11 180	11 280
»	»	10 — . .	17 290	10 940
24 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	2 400	2 400
»	»	2 gouttes. .	8 020	5 740
»	»	5 — . .	4 350	5 960
»	»	10 — . .	9 820	9 580
48 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	2 900	2 900
»	»	2 gouttes. .	17 510	9 030
»	»	5 — . .	27 780	10 030
»	»	10 — . .	27 440	8 300
72 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	4 720	4 720
»	»	2 gouttes. .	7 530	10 080
»	»	5 — . .	7 750	26 180
»	»	10 — . .	11 650	12 030
Sérum chauffé. .	3 heures . .	Contrôle. . . .	2 500	»
»	»	2 gouttes. .	3 810	»
»	»	5 — . .	3 370	»
»	»	10 — . .	3 010	»

AGE DU SÉRUM	SÉJOUR A L'ÉTUVE	NOMBRE DE GOUTTES	SÉRUM NORMAL	SÉRUM NORMAL PLUS SÉRUM ANTI-STREPTOCOCCIQ. VIEUX
1 heure. . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	8 440	3 960
»	»	5 gouttes. .	18 530	5 180
»	»	10 — . .	10 230	3 310
»	24 heures . .	Contrôle. . . .	9 020	4 480
»	»	5 gouttes. .	17 350	1 900
»	»	10 — . .	16 320	1 870
3 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	6 700	6 530
»	»	5 gouttes. .	20 400	2 860
»	»	10 — . .	1 990	8 700
»	24 heures . .	Contrôle. . . .	10 160	3 490
»	»	5 gouttes. .	39 600	11 880
»	»	10 — . .	20 470	2 890
6 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	2 100	2 310
»	»	5 gouttes. .	6 890	6 880
»	»	10 — . .	5 950	5 610
»	24 heures . .	Contrôle. . . .	3 680	2 760
»	»	5 gouttes. .	13 740	42 210
»	»	10 — . .	28 080	5 180
24 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	4 320	2 890
»	»	5 gouttes. .	15 680	3 650
»	»	10 — . .	5 920	7 280
»	24 heures . .	Contrôle. . . .	7 450	3 150
»	»	5 gouttes. .	14 990	2 400
»	»	10 — . .	18 000	5 720
48 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . . .	6 730	6 500
»	»	5 gouttes. .	25 200	17 850
»	»	10 — . .	14 520	3 480
»	24 heures . .	Contrôle. . . .	9 220	5 750
»	»	5 gouttes. .	6 480	10 710
»	»	10 — . .	14 632	9 020
72 heures . .	3 heures . .	Contrôle. . .	2 840	3 000
»	»	5 gouttes. .	3 904	3 024
»	»	10 — . .	3 969	3 360
»	24 heures . .	Contrôle. . . .	7 200	4 020
»	»	5 gouttes. .	43 920	3 360
»	«	10 — . .	17 010	4 520
Sérum chauffé. .	3 heures . .	Contrôle. . . .	10 160	»
»	»	5 gouttes. .	27 900	»
»	»	10 — . .	27 800	»
»	24 heures . .	Contrôle. . . .	15 600	»
»	»	5 gouttes. .	18 150	»
»	»	10 — . .	12 540	»

2 gouttes de sérum antistreptococcique âgé d'une heure, au second tube 5 gouttes et au troisième 10 gouttes de ce même sérum. Le quatrième tube reste comme contrôle sans sérum. Toute la série est ensuite placée à l'étuve, où elle reste trois heures. Au bout de ce temps on fait des plaques de Pétri en prélevant de chaque tube une cuiller de platine du liquide, qui est mis dans la gélatine liquéfiée, où elle est bien soigneusement répartie. Au bout de six heures on fait une seconde série de plaques et une troisième au bout de vingt-quatre heures. On procède ainsi avec les différents échantillons de sérum de 3 heures de 6 heures, de 24 heures, de 48 et 72 heures.

Voici les résultats de ces expériences (Voir les tableaux p. 597 et 598.)

Dans ces expériences on a pu considérer une diminution des colonies avec le sérum antistreptococcique âgé d'une heure après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve. Cette expérience prouve que, contrairement à ce que dit Denys, le sérum antistreptococcique de cheval possède à un certain degré le pouvoir bactéricide.

J'ai répété ces expériences avec le sérum des lapins immunisés en me servant du sérum âgé d'une heure (comme étant celui qui a montré le plus de pouvoir bactéricide), et en plaçant les tubes à l'étuve pendant trois et vingt-quatre heures. La marche de l'expérience a été la même qu'avec le sérum de cheval, sauf que le tube additionné de 2 gouttes de sérum antistreptococcique a été supprimé. J'ai expérimenté ainsi l'action des sérums homologues et hétérologues.

Voici les résultats :

EXPÉRIENCE I

	SÉRUM A + CULTURE A		SÉRUM A + CULTURE BCD	
	Après 3 heures.	Après 24 heures.	Après 3 heures.	Après 24 heures.
Contrôle.	17 300	35 000	14 860	30 000
5 gouttes de sérum A.	16 000	7 000	28 210	25 000
10 gouttes de sérum A.	25 170	8 100	16 200	23 800

Expérience II

	Sérum B + culture B		Sérum B + culture A C D	
	Après 3 heures.	Après 24 heures.	Après 3 heures.	Après 24 heures.
Contrôle.	18 300	29 700	24 700	50 000
5 gouttes de sérum B.	11 400	9 000	34 800	45 000
10 gouttes de sérum B.	21 318	4 000	37 900	40 000

Expérience III

	Sérum C + culture C		Sérum C + culture A B D	
	Après 3 heures.	Après 24 heures.	Après 3 heures.	Après 24 heures.
Contrôle.	19 600	34 000	29 000	28 000
5 gouttes de sérum C.	24 000	10 000	33 200	22 810
10 gouttes de sérum C.	21 000	8 300	36 500	23 000

Expérience IV

	Sérum D + culture D		Sérum D + culture A B C	
	Après 3 heures.	Après 24 heures.	Après 3 heures.	Après 24 heures.
Contrôle.	28 000	60 000	39 520	62 000
5 gouttes de sérum D.	35 000	12 000	30 000	63 000
10 gouttes de sérum D.	27 000	8 600	48 200	65 320

Expérience V

	Sérum A B C D + culture A B C D	
	Après 3 heures.	Après 24 heures.
Contrôle.	14 320	24 620
5 gouttes de sérum A B C D	16 250	13 877
10 gouttes de sérum A B C D	15 000	11 000

Le résultat de ces expériences montre que le sérum des lapins vaccinés a un pouvoir bactéricide assez prononcé et plus intense que celui du cheval, en apparence; mais il est possible que la différence vienne de ce que, pour le sérum de lapin, j'ai opéré avec des sérums homologues, tandis que le sérum du cheval ne correspondait pas aux streptocoques avec lesquels j'ai fait l'expérience On remarque dans les expériences faites avec le sérum des lapins une diminution des colonies après le séjour à l'étuve de vingt-quatre heures comme aussi dans les expériences avec le sérum du cheval. Le phénomène observé dans l'agglutination se répète ici : le sérum *A* est actif envers le streptocoque *A*, son activité est presque nulle envers la culture *BCD*. Nous voyons la même chose en prenant les sérums *B* et *C*, tandis que le sérum *D* reste tout à fait inactif envers la culture *ABC*.

Denys et Marchand ont prouvé par de nombreuses expériences que le sérum du lapin vacciné, outre son action directe sur les microbes, qui consiste en un arrêt de la pullulation des streptocoques, possède une autre action « qui a pour effet d'activer singulièrement la puissance des leucocytes ». Denys, faisant ses expériences *in vitro*, essaya de reproduire le même phénomène qui se passe *in vivo* quand on injecte du sérum curatif pour sauver l'animal d'une infection. Il a ajouté une part de leucocytes, prélevés sur un lapin normal, au sérum d'un lapin vacciné et étudié l'action du sérum + les leucocytes sur les microbes. J'ai répété cette expérience, mais j'ai fait subir aux microbes l'influence des sérums homologues et hétérologues en choisissant l'espèce qui diffère le plus des autres. Pour me procurer des leucocytes vivants, j'ai injecté dans la cavité pleurale du lapin une culture de staphylocoques morts pour produire un exsudat. Cet exsudat est centrifugé pour débarrasser les leucocytes du liquide. Le procédé de la préparation des plaques était le suivant :

Une partie de sérum normal pur, centrifugé, est additionnée de 3 ou 4 parties de leucocytes prélevés de l'exsudat, + 4 ou 6 p. 100 de sérum antistreptococcique. Une quantité pas trop grande de microbes est ensemencée et des plaques

de gélatine sont préparées après un séjour à l'étuve de 3 et 6 heures.

Dans cette expérience j'ai étudié de cette manière l'influence de :

Sérum	A	+ leucocytes sur	la culture		A
—	B	+	—	—	B
—	C	+	—	—	C
—	D	+	—	—	D
—	ABCD	+	—	—	ABCD
—	D	+	—	—	ABC

Les résultats en sont consignés dans le tableau II.

Comme on le voit, les leucocytes mis en suspension dans du sérum normal + du sérum antistreptococcique acquièrent un pouvoir baciéricide qui dure aussi longtemps que leur vie et ils entravent la croissance du streptocoque ; en d'autres termes le sérum antistreptococcique exalte l'activité des phagocytes. Les leucocytes seuls n'ont pas ce pouvoir bactéricide, ce qui se voit dans l'expérience où le sérum *D* agit sur la culture *ABC*. Tandis que, dans les autres cas, on remarque une diminution considérable des microbes après 3 heures de séjour à l'étuve, et qu'elle s'accentue encore après 6 heures, ici l'action est presque nulle.

Cette action du sérum + leucocytes, si prolongée, peut être attribuée à la quantité de sérum antistreptococcique et de leucocytes assez considérable : 4 parties de leucocytes + 4 ou 6 gouttes de sérum ; car plus la quantité de sérum est faible, plus la pullulation est facile et plus les globules blancs sont nombreux, plus la phagocytose est complète (Denys, Marchand). Enfin la quantité de microbes ne doit pas être trop grande, car comme Denys le dit, « si l'ensemencement est très copieux, il n'y a pas de diminution des colonies ou bien elle est toute passagère ». Dans l'expérience où le sérum *E* agit sur la culture *ABC* on constate une diminution des microbes assez minime, leur pullulation est entravée pour un certain temps, mais après 6 heures les microbes ont repris toute leur vitalité et se multiplient abondamment. On doit admettre que le sérum *D* agit comme un

TABLEAU II

		APRÈS 3 HEURES	APRÈS 6 HEURES
EXPÉRIENCE I			
Sérum A + culture A + leucocytes.	Contrôle.	22 800	24 000
	sn + 4 gouttes *ss*.	1 700	600
	sn + 6 gouttes *ss*.	1 000	750
EXPÉRIENCE II			
Sérum B + culture B + leucocytes.	Contrôle.	12 000	21 000
	sn + 4 gouttes *ss*.	7 000	800
	sn + 6 gouttes *ss*.	4 700	475
EXPÉRIENCE III			
Sérum C + culture C + leucocytes.	Contrôle.	10 000	20 000
	sn + 4 gouttes *ss*.	3 800	300
	sn + 6 gouttes *ss*.	1 700	2 700
EXPÉRIENCE IV			
Sérum D + culture D + leucocytes.	Contrôle.	24 000	30 000
	sn + 4 gouttes *ss*.	1 800	340
	sn + 6 gouttes *ss*.	1 500	260
EXPÉRIENCE V			
Sérum A B C D + culture A B C D + leucocytes.	Contrôle.	16 700	20 500
	sn + 4 gouttes *ss*.	3 700	400
	sn + 6 gouttes *ss*.	1 400	360
EXPÉRIENCE VI			
Sérum D + culture A B C + leucocytes.	Contrôle.	27 000	38 000
	sn + 4 gouttes *ss*.	13 700	42 000
	sn + 6 gouttes *ss*.	22 900	45 000

ss = sérum antistreptococcique spécifique.
sn = sérum normal.

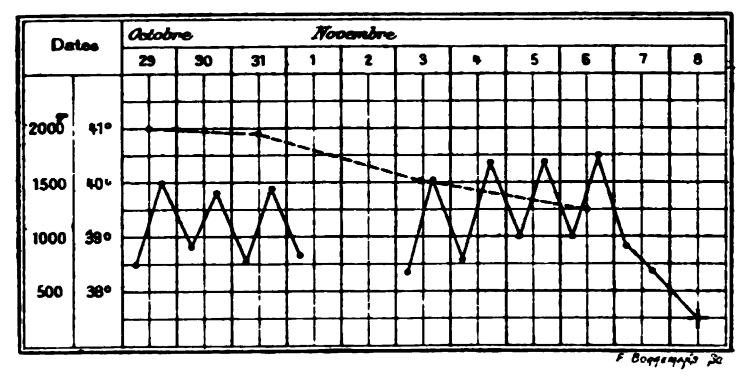
sérum normal, et il est connu que le globule blanc plongé dans du sérum normal n'enraye que fort peu la pullulation des microbes.

On peut conclure de cette expérience, où le sérum du vacciné agit dans des conditions à peu près identiques à

celles qu'on aura *in corpore vivo*, que les expériences sérothérapiques avec les sérums homologues doivent réussir très bien, et c'est ce que nous constaterons dans le chapitre suivant.

III. — LA BACTÉRICIDIE « IN VIVO »

Avant de faire mes expériences sérothérapiques j'ai commencé par chercher la dose minima mortelle de mes cultures pour les lapins de 2 kilogrammes environ. Cette dose a été fixée à 5 centimètres cubes pour les cultures *A*, *B* et *C*, et 6 centimètres cubes pour la culture *D*. Je me suis servi de cultures âgées de 48 heures, et j'ai pratiqué des injections intrapéritonéales, ayant pour but de déterminer une maladie générale, une bactériémie streptococcique. Les lapins injectés ont péri en 10 et 16 jours d'une infection subaiguë, accompagnée de symptômes de diarrhée, de catarrhe nasal et d'une fièvre intense, d'un caractère rémittent. Les courbes représentées plus loin rappellent, comme on voit, celles des hommes atteints d'une streptomycose subaiguë.



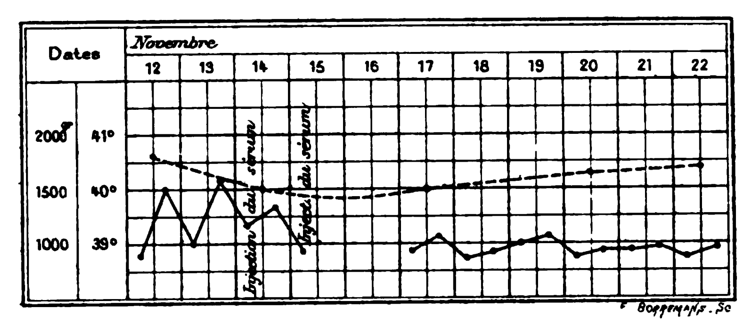
Courbe d'un lapin injecté avec la culture streptococcique [1].

Les premiers jours après l'injection on ne remarque pas de grands troubles dans la santé de l'animal, il mange avec

1. Le 1er novembre après-midi et le 2 novembre, la température n'a pu être observée.

l'appétit ordinaire, mais l'amaigrissement se manifeste très vite. Peu à peu il perd son appétit, se cache dans le coin de la cage et les derniers jours il ne mange presque rien, mais boit avec avidité, se tient avec peine sur ses pattes.

A l'autopsie, la première chose qui frappe, c'est l'amaigrissement, puis on remarque sur les pattes de derrière des traces de diarrhée. Lorsqu'on ouvre la cavité du thorax, on remarque que les poumons sont normaux, mais le cœur est hypertrophié et le péricarde, toujours adhérent au sternum,



Courbe d'un lapin injecté avec la culture streptococcique et traité avec du ss injecté plus tard [1].

contient une quantité plus ou moins considérable de liquide (péricardite exsudative). Dans la cavité péritonéale on voit que l'intestin est gonflé, avec tous ses vaisseaux très hyperémiés; on remarque un épanchement trouble, parfois sanguinolent, la rate un peu tuméfiée, d'une couleur rouge violacée, les reins hyperémiés. Le sang du cœur ensemencé sur la gélose a toujours donné des cultures pures de streptocoques. L'infection péritonéale des lapins injectés avec le streptocoque étant déjà décrite par beaucoup d'auteurs, parmi lesquels on peut citer Bordet et Wallgreen, je ne l'ai pas étudiée plus minutieusement.

J'ai cherché à combattre chez mes lapins l'infection décrite, en leur injectant du sérum que j'ai obtenu. Comme la description suivante le montre, j'ai injecté mon sérum en

1. Le 15 novembre après midi et le 16 novembre la température n'a pas pu être observée.

même temps que la culture et aussi quelque temps après la culture. J'ai injecté du sérum homologue et hétérologue.

Voici les résultats :

EXPÉRIENCE I

	DOSE DES CULTURES	DOSE DES SÉRUMS	RÉSULTAT
Contrôle. . .	1 M. L. D. culture A le 29 octobre.	»	✠ le 8 nov.
I	1 M. L. D. culture A le 29 octobre.	2 c. cubes de sérum A en même temps.	Guéri.
II	1 M. L. D. culture A le 29 octobre.	1 1/2 c. cube de sérum A en même temps.	Guéri.
III	1 M. L. D. culture A le 29 octobre.	1 c. cube de sérum A en même temps.	Guéri.
IV	1 M. L. D. culture A le 29 octobre.	1/4 c. cube de sérum A en même temps.	✠ le 10 nov.

M. L. D. = Dosis lethalis minima = Dose mortelle.
✠ = Mort.

Il résulte de cette expérience que la dose minima de sérum qui peut sauver un lapin de la dose minima mortelle de la même culture est un centimètre cube.

J'ai fait l'expérience qui suit avec les autres sérums et aussi avec le sérum hétérologue.

On voit dans l'expérience II la différence de l'effet des sérums homologues et hétérologues : tous les lapins qui ont reçu 1 centimètre cube de sérum homologue ont pu combattre l'infection, tandis que le sérum hétérologue injecté même en plus grande dose au lapin VI *a* de cette expérience n'a produit aucun effet. Le sang du cœur du lapin VI *a* ensemencé sur la gélose a donné une culture pure du streptocoque *C*.

EXPÉRIENCE II

Les sérums sont injectés en même temps que les cultures.

	DOSE DES CULTURES	DOSE DES SÉRUMS	RÉSULTAT
Contrôle I. .	1 M. L. D. culture A le 29 octobre.	»	✠ le 8 nov.
Lapin I *a*. .	1 M. L. D. culture A le 29 octobre.	1 cent. cube de sérum A.	Guéri.
Contrôle II. .	1 M. L. D. culture B le 12 novembre.	»	✠ le 24 nov.
Lapin II *a*. .	1 M. L. D. culture B le 12 novembre.	1 cent. cube de sérum B.	Guéri.
Contrôle III.	1 M. L. D. culture C le 10 novembre.	»	✠ le 19 nov.
Lapin III *a* .	1 M. L. D. culture C le 10 novembre.	1 cent. cube de sérum C.	Guéri.
Contrôle IV.	1 M. L. D. culture D le 17 novembre.	»	✠ le 3 déc.
Lapin IV *a* .	1 M. L. D. culture D le 17 novembre.	1 cent. cube de sérum D.	Guéri.
Contrôle V. .	1 M. L. D. culture A B C D le 6 nov.	»	✠ le 17 nov.
Lapin V *a*. .	1 M. L. D. culture A B C D le 6 nov.	1 cent. cube de sérum A B C D.	Guéri.
Contrôle VI.	1 M. L. D. culture C le 22 novembre.	»	✠ le 1er déc.
Lapin VI *a* .	1 M. L. D. culture C le 22 novembre.	1 1/2 cent. cube de sérum D.	✠ le 2 déc.

Dans l'expérience III j'ai injecté le sérum plus tard que la culture et j'ai obtenu les résultats suivants. (Voir le tableau, page 608.)

Comme on le voit, le sérum homologue peut sauver l'animal, si on augmente la dose, même injecté deux jours plus tard que la culture ; trois jours après l'injection de la culture on peut encore voir guérir le lapin si on injecte 2 centimètres cubes le troisième jour et 3/4 de centimètre cube de sérum le lendemain.

EXPÉRIENCE III

	DOSE DES CULTURES	DOSE DES SÉRUMS	RÉSULTAT
Contrôle. . .	1 M. L. D. culture B le 12 novembre.	•	✠ le 24 nov.
Lapin I *a*. .	1 M. L. D. culture B le 12 novembre, à 8 h. 1/2 du matin.	2 cent. cubes de sérum B le 13 novembre, à 5 h. 1/2 soir.	Guéri.
Lapin I *b*. .	1 M. L. D. culture B le 12 novembre, à 8 h. 1/2 du matin.	2 cent. cubes de sérum B le 15 novembre, à 5 h. 1/2 soir.	✠ le 29 nov.
Lapin I *c*. .	1 M. L. D. culture B le 12 novembre, à 8 h. 1/2 du matin.	2 cent. cubes de sérum B le 14 novembre, à 9 h. du matin + 3/4 cent. cubes de sérum B le 15 novembre, à 9 h. du matin.	Guéri.

Notre étude du sérum antistreptococcique et de ses rapports avec l'agglutination et la bactéricidie, montre que l'agglutination marche parallèlement à la bactéricidie *in vitro* et *in vivo*. Nous avons donc dans le pouvoir agglutinatif un moyen de rechercher la valeur d'un sérum sur un microbe donné. Restait à résoudre la question, très importante au point de vue pratique, de savoir si un sérum polyvalent agirait sur un streptocoque donné quelconque de même qu'un sérum monovalent.

Cette étude fait l'objet de la quatrième partie de ce travail.

IV. — ACTION DES SÉRUMS MONOVALENTS ET DU SÉRUM POLYVALENT SUR LES DIVERS STREPTOCOQUES

Les expériences ont porté sur les six échantillons suivants de streptocoques : 1) *d'une angine*, 2) *d'une fièvre puerpérale*, 3) *d'une arthrite aiguë du genou* (*gonite*), 4) *d'une*

scarlatine, 5) *d'un érysipèle ordinaire*, 6) *du pus retiré d'une ponction*. Toutes ces espèces ont rendu le bouillon trouble, mais pas de la même manière. Les cultures de l'*angine* et du *pus* retiré de la ponction présentaient un aspect (après 48 heures) très trouble d'une couleur de lait; *la fièvre puerpérale*, *la gonite* et *l'érysipèle* ont fourni une culture très abondante, mais moins trouble, d'une couleur brun grisâtre; *la scarlatine* présenta un trouble beaucoup moins accen-

	ACTION DES SÉRUMS SUIVANTS	SUR LES CULTURES SUIVANTES	DEGRÉS D'AGGLUTINATION
I	Sérum péristrumite	*Streptocoque d'angine.*	H
	Sérum d'abcès gazeux		L
	Sérum thyroïdite		+
	Sérum diplostreptocoque intestinal.		—
	Sérum mélange		H
II	Sérum péristrumite	*Streptocoque de la fièvre puerpérale.*	H
	Sérum d'abcès gazeux		L
	Sérum thyroïdite		+
	Sérum diplostreptocoque intestinal.		—
	Sérum mélange		H
III	Sérum péristrumite	*Streptocoque de l'érysipèle.*	H
	Sérum d'abcès gazeux		L
	Sérum thyroïdite		+
	Sérum diplostreptocoque intestinal.		—
	Sérum mélange		H
IV	Sérum péristrumite	*Streptocoque de la ponction.*	H
	Sérum d'abcès gazeux		L
	Sérum thyroïdite		+
	Sérum diplostreptocoque intestinal.		—
	Sérum mélange		H
V	Sérum péristrumite	*Streptocoque de l'arthrite du genou.*	H
	Sérum d'abcès gazeux		L
	Sérum thyroïdite,		+
	Sérum diplostreptocoque intestinal.		—
	Sérum mélange		H
VI	Sérum péristrumite	*Streptocoque de la scarlatine.*	+
	Sérum d'abcès gazeux		L
	Sérum thyroïdite		L
	Sérum diplostreptocoque intestinal.		—
	Sérum mélange		H

tué. L'agglutination fut étudiée comme suit : chaque sérum A, B, C, D et ABCD a été essayé sur les différents streptocoques indiqués.

Sérum A (péristrumite).	Sérum D (diplostreptocoque intestinal).
Sérum B (abcès gazeux).	Sérum ABCD (mélange).
Sérum C (thyroïdite).	

Signes employés		
	Agglutination complète forte	H
	Agglutination moyenne. . .	+
	Agglutination presque nulle	L
	Agglutination nulle.	—

Le sérum A a fait une forte agglutination des cultures I-V, tandis que l'agglutination de VI par le même sérum, tout en étant positive, n'a pas été forte. Le sérum ABCD a produit une agglutination complète des six espèces, se montrant pour ainsi dire polyvalent, et le sérum provenant du diplostreptocoque intestinal si différent des autres cultures s'est montré tout à fait impuissant à produire une agglutination même incomplète.

La culture de scarlatine s'est agglutinée complètement seulement par le sérum *mélange;* du reste, cette culture n'étant pas aussi trouble que les autres, le résultat n'était pas aussi distinct. Je me suis servi de cultures âgées de 24 heures pour pratiquer l'agglutination, le procédé et la proportion de sérum étant les mêmes que dans mes expériences précédentes avec mes cinq espèces de streptocoques.

CONCLUSIONS

Comme résumé de ce travail on peut dire que :

I. — Les sérums antistreptococciques du lapin agglutinent complètement les streptocoques homologues, tandis que les sérums hétérologues produisent rarement une action complète, plus souvent une agglutination incomplète ou nulle.

II. — *In vitro* le pouvoir bactéricide des sérums antistreptococciques homologues est assez prononcé. Il est considérablement augmenté par l'addition de leucocytes, tandis

que les sérums hétérologues sont inactifs avec ou sans leucocytes.

III. — Les expériences *in vivo* correspondent avec les expériences *in vitro* : tandis que les sérums homologues guérissent les lapins, les sérums hétérologues même à dose plus forte restent inactifs.

IV. — Le sérum antistreptococcique du cheval est aussi bactéricide, bien qu'à un degré inférieur à celui du lapin.

V. — Un sérum très actif contre un type de streptocoque donné peut être absolument inactif ou bien d'une activité très restreinte contre un autre type. Lorsqu'on immunise un animal avec plusieurs espèces de streptocoques, son sérum devient actif, non seulement contre les espèces employées pour l'immunisation, mais aussi contre d'autres variétés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Denys. *Résultats obtenus par le sérum antistreptococcique du laboratoire bactériologique de Louvain*, 1897.
2. Denys. *Le sérum antistreptococcique*, 1896.
3. Denys et Mennes. Le sort des lapins infectés simultanément par le streptocoque et le pneumocoque et traités soit par le sérum antipneumonique, soit par le sérum antistreptococcique, soit par les deux à la fois (*Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique*).
4. Van de Velde. De la nécessité d'un sérum antistreptococcique polyvalent pour combattre les streptococcies chez le lapin (*Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, n° 4, juillet 1897).
5. Denys et Marchand. *Du mécanisme de l'immunité conférée au lapin par l'injection de sérum antistreptococcique de cheval.*
6. Denys et Leclef. *Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène.*
7. Denys et Slavet. Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactéricide du sang de chien (*La Cellule*, t. X, 1894).
8. Wallgreen. *Experimentelle Untersuchungen über peritoneale Infection mit Streptococcus*, 1899.
9. Von Lingelsheim. *Ætiologie und Therapie der Streptokokkeninfection*, 1899.
10. De Cérenville, Tavel, Eguet et Krumbein. Contribution à l'étude du streptocoque et de l'entérite streptococcique (*Annales suisses des sciences médicales*, 1895).
11. Eguet. *Contribution à la biologie des streptocoques*, 1895.
12. Tavel. Ueber die Wirkung des Antistreptococcenserums (sep. Abdr. aus der *Klinische Therap. Wochenschrift*, n° 28-33, 1902).
13. Bordet. Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1897).
14. Bordet et Gengou. Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XV, 1904).

15. Metschnikoff. Études sur l'immunité. La destruction extra-cellulaire des bactéries dans l'organisme (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. IX, 1895).
16. Bordet et Gengou. Recherches sur la coagulation du sang et les sérums anticoagulants (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XII, 1901).
17. Bordet. Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. IX, 1895).
18. Gengou. Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine des sérums normaux (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XV, 1901).
19. Gengou. Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoïdes (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XVI, 1902).
20. Sartchenko. Rôle des immunisines dans la phagocytose (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XVI, 1902).
21. Sarasievitsch. Sur les cytases (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XVI, 1902).
22. V. Lingelsheim. Beitrag zur Streptokokkeninfection (*Zeitschrift für Hygiene*, XII. 1892).
23. Petruschky. Untersuchungen über Infection mit pyogenen Kokken (*Zeitschrift für Hygiene*, Bd. XVII, Bd. XVIII, 1894).
24. Petruschky und Koch. Beobachtungen über Erysipel Infection bei Menschen (*Zeitschrift für Hygiene*, XXIII, 1896).
25. Knor. Experimentelle Untersuchungen über den Streptococcus longus (*Zeitschrift für Hygiene*, XIII, 1893).
26. Sieber-Schoumoff. Recherches sur les streptocoques pathogènes (*Archives des sciences biologiques*, publiées par l'Institut impérial de médecine expérimentale à Saint-Pétersbourg, 1892).
27. Marmorek. Traitement de la scarlatine par le sérum antistreptococcique (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 1, 1896).
28. Marmorek. Le streptocoque pathogène pour l'homme (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XVI, 1902).
29. Sartchenko. Du rôle des immunisines (fixateurs) dans la phagocytose (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XVI, 1902).
30. Walker. On the protective substances of Immuneserum (*The Journal of Hygiene*, II, 1902).
31. Escherich. *Ueber Streptokokkenenteritis im Säuglingsalter*, 1899.
32. Escherich. Ueber specifische Krankheitserreger der Säuglingsdiarrhoen (Streptokokkenenteritis) (*Wiener klinische Wochenschrift*, n° 42, 1897).
33. Libman. Streptokokkenenteritis bei Sauglingen (*Centralbl. für Bacteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Bd. XXII, 1897).
34. Von Fleisch. Streptokokkenenteritis im Säuglingsalter (*Centralblatt für Bacteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Bd. XXII, 1897).
35. Dübendörfer. *Bacteriologische Untersuchungen des Vulvo und Vaginalsekretes*, 1901.
36. Silberg. *Ueber die Zersetzung des Trauben zuckers durch die Erysipelkokken*, 1891.
37. Fromsdorff. Ueber den Alexingehalt normaler und pathologischer Blutarten (*Centralbl. f. Bakt.*, Bd. XXXII, 1902).
38. Carrière. Études expérimentales sur le sort des toxines et des antitoxines introduites dans le tube digestif des animaux (*Annales de l'Institut Pasteur*. 1899, XIII).
39. Menge et Kroenig. Ueber verschiedene Streptococcenaction (*Monatschrift für Geburtshülfe und Gynaekologie*, Bd. IX).
40. D'Espine et de Marignac. Note sur une espèce particulière de streptocoque retiré du sang d'un homme atteint de scarlatine (*Arch. de méd. expérim. et d'anal. pathol.*).

II

FIÈVRE TYPHOÏDE ET DIPLOCOCCIE

PAR

H. LEROUX et **M. LORRAIN**

Médecin de l'hôpital Saint-Joseph; Chef de laboratoire à l'hôpital St-Joseph.

(PLANCHE VIII.)

Le rôle des infections secondaires, au cours des différentes pyrexies, paraît de jour en jour plus important. En effet, ces infections secondaires peuvent modifier complètement le tableau clinique de l'infection primitive et être la cause de graves erreurs de diagnostic.

De plus, elles entraînent le plus souvent une aggravation notable du pronostic. Il est donc du plus haut intérêt de savoir les dépister et les reconnaître.

Parmi les microbes qui, tout en pouvant se développer isolément, viennent, le plus souvent, se greffer sur une infection primitive, quelques-uns sont aujourd'hui bien connus, tels : les streptocoques, les staphylocoques, le pneumocoque, le colibacille.

D'autres sont de connaissance plus récente, tels : le méningocoque, le streptocoque de Bonome, etc.

Enfin depuis quelques années certains auteurs ont signalé comme agents d'infections primitives ou secondaires des

1. THIERCELIN, Du diplocoque intestinal ou entérocoque (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris*, nov. 1899).

microbes qu'ils désignent généralement sous le nom de *diplocoques.*

C'est ainsi qu'en 1899 Thiercelin[1] signale, dans la pathogénie de certaines affections digestives, le rôle d'un diplocoque auquel il donne le nom d'*entérocoque* et dont il a fait une étude complète dans diverses communications à la Société de biologie[1]. Thiercelin et d'autres auteurs (Rosenthal)[2] ont montré que l'entérocoque pouvait ne pas rester localisé dans l'intestin, mais déterminer l'infection appendiculaire, l'infection biliaire, l'infection pulmonaire, etc. On l'a retrouvé dans le sang pendant la vie et aussi dans le liquide céphalo-rachidien. Il peut survenir à titre d'infection secondaire au cours de la fièvre typhoïde. Il pourrait même déterminer une infection généralisée, et Hulot et Rosenthal[3] en ont rapporté un exemple, en essayant de jeter les bases du tableau clinique de l'entérococcie. Thiercelin[4] insiste beaucoup sur le polymorphisme de l'entérocoque, et pour lui, des espèces très différentes d'aspect et que l'on serait tenté de différencier, doivent être rattachées à ce même micro-organisme. Dans une thèse récente Jouhaud[5] a étudié les caractères biologiques de l'entérocoque ; on y trouvera également les indications bibliographiques les plus récentes.

A la suite d'études commencées en 1897 et résumées dans une monographie parue en 1900, Triboulet et Coyon[6] exposent l'étude d'un *diplocoque* qu'ils ont rencontré dans un certain nombre de cas de rhumatisme articulaire aigu (8 fois sur 20 cas); ce diplocoque se rapprocherait de l'entérocoque.

Dans des publications récentes Triboulet[7] fait l'exposé

1. Thiercelin et Jouhaud, Infection expérimentale par l'entérocoque (*Soc. de Biol.*, 20 juin 1903).

2. Rosenthal, Recherches bactériologiques et cliniques sur quelques cas de broncho-pneumonie aiguë (*Thèse* de Paris, 1900).

3. Hulot et Rosenthal, Entérococcie généralisée (*Presse médicale*, 6 nov. 1901).

4. Thiercelin, Formes d'involution de l'entérocoque — entéro-bactérie (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 10 janv. 1903).

5. Jouhaud, Caractères biologiques de l'entérocoque (*Thèse* de Paris, juin 1903).

6. Triboulet et Coyon, Le rhumatisme articulaire aigu (*Actualités médicales*, Paris, 1900).

7. Triboulet, Le diplo-streptocoque du rhumatisme (*Gaz. des hôp.*, déc. 1902, n° 146).

très complet de travaux bactériologiques parus dans ces trois dernières années, en France et surtout à l'étranger, sur ces mêmes diplocoques.

Du reste pour Triboulet[1] ce microbe ne serait pas l'agent causal du rhumatisme vrai, mais surviendrait à titre d'infection secondaire et il serait indiqué « d'envisager séparément les deux éléments rhumatisme et diplococcie ».

Peut-être le diplocoque serait-il la cause de certaines complications du rhumatisme, notamment de l'endocardite.

Pendant l'épidémie particulièrement grave de diphtérie qui a sévi à Paris en 1901-1902, Deguy, chef de laboratoire à l'hôpital des Enfants-Malades, s'est demandé à quoi tenait le peu d'efficacité du sérum et s'il ne s'agissait pas d'une infection secondaire surajoutée à l'intoxication diphtérique. Deguy et Legros[2] ont pu isoler dans le sang de leurs petits malades, pendant la vie et après la mort, un diplocoque qui se présente sous deux aspects un peu différents et qu'ils désignent sous les noms de *diplococcus hemophilus perlucidus* et de *diplococcus hemophilus albus :* ce diplocoque se développe en effet particulièrement bien sur les milieux sanguins. Les cultures sur gélose du perlucidus ressemblent assez aux cultures du streptocoque, celles de l'albus au staphylocoque. D'une façon générale les malades atteints de cette infection surajoutée présentaient des érythèmes et des vomissements dont l'apparition permettait parfois de diagnostiquer l'infection métadiphtérique et de prévoir l'issue fatale. Legros[3] a consacré sa thèse inaugurale à l'étude de ces diplocoques et de leurs rapports avec les streptocoques. Deguy et B. Weil[4] ont signalé la présence du même diplocoque dans des cas de thrombose cardiaque métadiphtérique et montré la tendance de ce microbe à faire de la thrombose.

1. Triboulet, Le diplo-streptocoque dans le rhumatisme articulaire aigu. Étude critique (*Gaz. des hôp.*, 4 avril 1903).
2. Deguy et Legros, Les agents pathogènes des septicémies métadiphtériques (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 16 mai 1902).
3. Legros, Monographie des streptocoques (*Thèse* de Paris, 1902).
4. Deguy et B. Weil, Sur la thrombose cardiaque avec embolies dans la diphtérie (*Arch. de méd. expér.*, juillet 1902).

Armand Delille et Babonneix[1], dans un cas de méningite tuberculeuse, ont isolé, dans le liquide céphalo-rachidien, retiré pendant la vie, un *diplocoque* qu'ils différencient du pneumocoque et qu'ils rapprochent de l'entérocoque. Nous rapporterons nous-mêmes plus loin une observation un peu comparable.

H. Claude et P. Bloch[2] ont isolé par ponction lombaire chez un malade atteint de méningite cérébro-spinale à marche aiguë et terminée par la mort un *diplocoque* intra-leucocytaire qui par ses caractères se rapproche du pneumocoque, du méningocoque de Weichselbaum, du streptocoque de Bonome et que les auteurs hésitent à identifier. Il existait également dans ce cas une endocardite végétante siégeant au-dessous des valvules aortiques, avec myocardite, et sur les coupes on voyait des diplocoques analogues à ceux trouvés dans le liquide céphalo-rachidien.

V. Balthazard[3] a isolé dans un cas de méningite cérébro-spinale, ayant entraîné la mort en quatre jours, un microbe auquel il donne le nom de *diplococcus meningitidis aureus*, ce microbe pousse bien sur gélose et sérum et donne des colonies jaunes, arrondies, visqueuses. Il se développe aussi sur pomme de terre et sur gélatine qu'il liquéfie peu. Il tue la souris en 12 heures; il est inoffensif pour le lapin et le cobaye en injections intrapéritonéales, mais il est possible de tuer un lapin en 48 heures en injectant dans la veine 4 ou 5 centimètres cubes de culture jeune.

Quels sont ces différents diplocoques? Représentent-ils des variétés de streptocoques ou de staphylocoques? Constituent-ils une espèce à part bien définie, dont le type serait l'entérocoque, ou bien existe-t-il entre le streptocoque et le pneumocoque des microbes de transition qui seraient précisément ces différents diplocoques? Telles sont les questions que se sont posées les auteurs qui ont étudié ces différents

1. A. Delille et Babonneix, Sur une variété de diplocoque dans un cas de méningite tuberculeuse (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 10 mai 1902).

2. H. Claude et P. Bloch, Méningite cérébro-spinale à méningocoques, compliquée d'endocardite (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 17 janv. 1903).

3. Balthazard, Un cas de méningite cérébro-spinale (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 17 janv. 1903).

diplocoques. Nous-mêmes avons passé par les mêmes hésitations ; et nous n'avons pas la prétention de résoudre le problème. Notre seul but est de relater les faits que nous avons observés et qui serviront, pensons-nous, de contribution à l'étude des diplocoques et des diplococcies.

Voici dans quelles circonstances nous avons été amenés à faire cette étude.

En 1899-1900, l'un de nous observait dans son pavillon des enfants (filles) à l'hôpital Saint-Joseph une forme maligne de fièvre typhoïde tout à fait anormale.

Les premiers symptômes de cette curieuse complication survinrent chez des convalescentes de fièvre typhoïde, puis d'autres typhiques furent atteintes au cours de leur maladie, certaines, deux ou trois jours après leur entrée dans le pavillon. Sur 33 filles traitées en 1899-1900 pour dothiénentérie, 13 présentèrent les signes de cette infection secondaire et sur ce nombre 12 moururent, malgré les précautions prises pour éviter la contagion. Cette infection se caractérisait surtout par des érythèmes et des vomissements. Seules les typhiques furent atteintes : les autres enfants restèrent indemnes. Sur notre demande, M. Netter, médecin des hôpitaux, voulut bien venir, sur place, étudier cette singulière épidémie, mais il ne put émettre un avis ferme sur sa cause et sa nature. Notre collègue Meslay, alors chef du laboratoire, ensemença différents échantillons de matières fécales, ainsi que le sang pris pendant la vie chez une des malades. Dans tous les cas il obtint des cultures d'un microbe protéiforme qu'il identifia à l'entérocoque dont la connaissance était alors de date toute récente. Ce microbe se montra pathogène pour les cobayes.

A la suite de ces faits le pavillon fut évacué, complètement désinfecté et tout rentra dans l'ordre. Depuis lors nous n'avions plus rien observé de semblable, lorsque cette année (1903) entrait une enfant arrivant de Bretagne et atteinte depuis cinq jours de fièvre typhoïde ; sept jours après son entrée cette enfant était prise de vomissements avec éruption polymorphe et elle mourut trois jours plus tard (obs. I).

Au mois d'avril dernier, entraient dans le pavillon des enfants quatre petites filles dont deux sœurs et venant toutes quatre de la même pension. Elles étaient atteintes de fièvre typhoïde classique. Bientôt l'une d'elles, qui était tuberculeuse avancée, mourut sans rien avoir présenté de spécial, mais quelques jours après une deuxième, Adrienne A... (obs. II), âgée de 16 ans, entrée le 29 avril, était prise au 17e jour de sa maladie de vomissements et d'érythème avec phénomènes généraux graves. Elle mourut le 10 mai et à l'autopsie on trouvait, à la pointe du ventricule droit, un petit caillot ramolli dans lequel il fut facile d'isoler un diplocoque très virulent pour le lapin. Les deux dernières fillettes — les deux sœurs — avaient été immédiatement isolées dans des pavillons différents.

Elles présentèrent cependant des vomissements et des signes d'infection, mais atténués.

L'aînée, Blanche M... (obs. IV), guérit.

La dernière, Yvonne M... (obs. III), âgée de 11 ans, finit par succomber à la suite d'une péritonite généralisée consécutive à une perforation intestinale. Il fut impossible d'isoler le diplocoque dans les différentes prises d'humeurs, à cause de l'infection colibacillaire ; mais sur les coupes d'organes : foie, cœur, poumons, il nous fut possible de mettre en évidence les mêmes diplocoques.

L'urine de cette fillette recueillie aseptiquement pendant la vie avait du reste donné une culture pure d'un diplocoque identique.

C'est ce diplocoque que nous avons étudié, mais avant d'en donner les caractères, nous rapportons l'étude clinique des faits observés.

I. — ÉTUDE CLINIQUE

Le premier cas fut observé en 1899 à l'hôpital Saint-Joseph sur une fille de 22 ans, entrée pour une fièvre typhoïde d'intensité moyenne le 13 mars.

Elle était convalescente depuis une dizaine de jours quand elle fut prise de vomissements bilieux incoercibles, en même

temps qu'apparaissait une éruption morbilliforme avec fièvre légère, et elle succombait en quelques jours le 20 avril; ce fut le point de départ d'une petite épidémie, et deux enfants entrées, l'une le 12, l'autre le 20 avril, présentaient, en plein cours de la fièvre typhoïde, les mêmes accidents et succombaient le 16 avril et le 7 mai.

La salle fut évacuée, désinfectée, les murs repeints, les objets de literie passés à l'étuve.

Le 8 octobre 1899, une fille de 16 ans entre pour une fièvre typhoïde; elle est prise, au bout de quelques jours, d'accidents infectieux identiques et succombe le 22 octobre; déterminant à nouveau l'apparition d'une petite épidémie, car une seconde enfant entrée le 13 octobre succombe le 20 octobre, et une troisième entrée le 5 novembre succombe tardivement le 24 décembre 1899.

De nouveau la salle fut évacuée, désinfectée et on renouvela le personnel d'infirmières.

En 1900, une fillette de 10 ans entre le 7 février et succombe le 22; une fillette de 13 ans entre le 26 février, est infectée à la fin de mars, est évacuée dans nn autre pavillon où elle meurt le 4 avril; une fille de 15 ans entre le 3 mars, est infectée, évacuée le 16 mars et guérit; une fille de 15 ans entre le 4 mars, succombe le 10: une fille de 13 ans entre le 11 mars et succombe le 16; une fille de 12 ans entre le 23 avril, est infectée le 26 et succombe le 30 avril; une fille de 13 ans, entrée le 23, est infectée le 27 et succombe le 20 mai.

Dans ces derniers cas, comme on le voit d'après les dates, l'infection — toujours caractérisée par les mêmes symptômes, vomissements bilieux d'abord, abaissement de la température, quand les accidents surviennent en plein cours de la fièvre typhoïde, puis éruption — survenait avec une rapidité bien plus grande que dans les premiers cas. L'éruption était polymorphe, surtout morbilliforme, mais avec des placards scarlatiniformes.

Dans le cours de ces diverses épidémies les typhiques seules ont été touchées; pneumonies, grippes, érysipèles ou autres affections fébriles évoluaient sans incidents.

Pendant la dernière épidémie, un cas analogue avait été observé dans le pavillon des garçons, chez un enfant arrivé d'emblée infecté, mais il ne s'est pas développé d'épidémie locale parmi ses voisins de lit.

Pendant ces deux années 1899 et 1900 il nous fut donné d'observer trois cas analogues en ville.

En mai 1899, un enfant de 10 ans, très vigoureux, mais très gros mangeur, et ayant l'estomac dilaté, demeurait rue Jacob; les fenêtres de l'appartement donnaient sur un des puisards creusés dans la rue pour la réfection des égouts, et pendant plus de douze heures de suite des tombereaux restaient autour du puisard, remplis de détritus infects. A peine arrivé à la campagne, fin mai, il fut pris d'une fièvre typhoïde intense; il résista à la première poussée, mais eut une rechute compliquée de vomissements bilieux, éruption morbilliforme, prédominant aux jointures, surtout des membres inférieurs, état méningitique, troubles cardiaques graves, albuminurie légère, mort au quarante-cinquième jour de la maladie.

En 1900, dans la rue de Clichy, à un moment où la rue avait été éventrée profondément pour des travaux de voirie, et où de la tranchée s'exhalait une odeur infecte, un enfant de 9 ans est pris, le 2 mars, d'une fièvre typhoïde d'allure rapidement très grave avec hyperthermie, céphalée intense; vers le dixième jour surviennent des vomissements bilieux, incoercibles, une diarrhée infecte, une éruption morbilliforme généralisée; l'enfant meurt dans le coma le 15 mai.

Dans le courant de ce mois de mai 1900, un grand garçon de 18 ans, névropathe, que depuis des années nous avions soigné pour des accidents de gastrectasie et d'entérocolite membraneuse, a une fièvre typhoïde très légère; à la fin de la troisième semaine, au moment où la fièvre cédait, survinrent des vomissements bilieux incoercibles avec congestion du foie, éruption morbilliforme sur les membres inférieurs et les parois du ventre, troubles cardiaques des plus graves avec crises syncopales répétées; il finit par triompher de ces accidents menaçants.

Dans les deux premiers cas l'infection secondaire nous

semble d'origine exogène. Elle paraît pouvoir être attribuée à une altération de l'air par les travaux exécutés dans Paris pour la préparation de l'Exposition de 1900, et la mise en liberté de germes contenus dans le sous-sol infecté par toute espèce de détritus et de produits putréfiés. Pour le troisième enfant, qui demeurait dans une maison où les conditions d'installation et d'aération étaient parfaites, nous serions plus portés à faire intervenir les altérations antérieures du tube digestif et nous nous rappelons que, impressionnés par les épidémies récentes de l'hôpital, nous avions prévenu la famille du jeune malade de nos craintes de complications survenant au cours de la convalescence, du côté du tube digestif.

Dans les quatre observations relatées ci-dessous en détail, comme dans celles que j'ai rappelées, trois symptômes se sont constamment manifestés. Le premier en date, celui qui ouvre la scène, et qui doit inspirer des craintes pour l'avenir du malade, ce sont les *vomissements*, vomissements bilieux, faciles, abondants, parfois même d'une extrême fréquence, se répétant à l'ingestion des aliments, en particulier du lait.

Peu après survient *l'érythème*, essentiellement polymorphe, comme dans la plupart des infections secondaires d'origine streptococcique ou autre; érythème caractérisé tantôt par des placards rouges peu abondants sur les membres, tantôt — et ce fait est le plus fréquent — par un semis de taches morbilliformes prédominant au niveau des jointures : genoux, cou-de-pied, poignets, coudes; tantôt au pli de l'aine, par un piqueté scarlatiniforme.

Plus tard l'éruption se généralise et peut prendre l'allure d'une éruption de rougeole intense ou plus rarement d'une scarlatine généralisée; rarement l'érythème revêtait uniquement un seul type, parfois l'érythème scarlatiniforme succédait à l'érythème d'abord morbilliforme. Toujours l'érythème était périarticulaire, et, en général, la figure était respectée, sauf un cas d'érythème scarlatiniforme généralisé.

Dans plusieurs cas les muqueuses étaient touchées, en particulier celle des lèvres qui devenaient sèches, se fendil-

laient, se couvraient de mucosités et de sang noirâtre; de même en était-il de la langue et des narines.

Le troisième symptôme à noter est *la modification de la courbe thermique*. Quand l'infection est tardive, elle s'accompagne d'une légère élévation de température. Quand elle atteint un enfant en plein cours de dothiénentérie, elle s'annonce par une chute de température; ce dernier fait fut très net dans les quatre observations ci-dessous rapportées. C'est ce que nous avions déjà noté dans toutes les observations antérieures. Après l'abaissement de température qui reste passager, la température se relève et donne une courbe irrégulière d'infection.

Nous croyons aussi devoir noter un symptôme indiqué dans les observations II et III, c'est une *hyperesthésie cutanée* très accentuée, qui rappelle de la manière la plus frappante celle que l'on trouve chez des enfants atteints de granulie.

Le caractère de *contagiosité* créant de petites épidémies hospitalières est des plus nets dans les trois épidémies antérieures (1899-1900). A trois reprises l'apparition chez un typhique de cette infection secondaire était rapidement suivie de la manifestation d'accidents analogues chez d'autres malades sans les atteindre tous, car dans le second semestre de 1900, il n'y a eu que 7 cas d'infection sur 18 fièvres typhoïdes soignées dans la salle. Sur ces 7 cas, 6 sont morts, c'est dire la gravité indiscutable de cette complication. Sur les trois cas de la ville 2 sont morts. Parmi les 4 enfants touchés cette année, 3 sont morts et celle qui a survécu a été en danger pendant bien des jours. Nous ne pouvons donc, d'après notre expérience, accepter les termes dans lesquels Remlinger[1] formule le pronostic favorable dans les cas tardifs, grave seulement dans les cas précoces.

Le premier cas tardif observé en ville a été mortel.

Le premier cas que nous avons eu à l'hôpital, survenu après une semaine de convalescence, a été également fatal. Nous admettons d'ailleurs volontiers que l'infection surve-

1. Remlinger, Contribution à l'étude des érythèmes de la dothiénentérie (*Rev. de méd.*, 1900).

nant rapidement en pleine évolution de fièvre typhoïde a un pronostic encore plus sombre.

M. Hutinel d'ailleurs, avec sa compétence bien connue dans l'étude des infections infantiles avait, dès 1890, admis avec raison, croyons-nous, l'envahissement de l'organisme par un microbe d'infection secondaire qui, pour lui, était le streptocoque. C'est cette opinion d'une infection secondaire qui prévaut aujourd'hui et à laquelle nous apportons notre contribution clinique et bactériologique.

Observation I [1]. — Augustine Saint-J..., âgée de 7 ans, entrée à l'hôpital Saint-Joseph le 16 février 1903, salle Sainte-Mathilde, n° 10.

Voici les renseignements qui nous sont fournis. Arrivée avec ses parents, il y a 15 jours, de Bretagne, elle se trouve dans une grande misère. Le père entre en même temps que sa fille à l'hôpital, dans le service du Dr Tison, où le diagnostic de fièvre typhoïde est posé dès son entrée. Cependant les symptômes s'amendent rapidement, et tout laisse à penser qu'on se trouvait en face d'un simple embarras gastrique.

L'enfant est malade depuis 6 jours quand elle entre à l'hôpital. Elle ne dit pas un mot de français et il est impossible d'obtenir la moindre indication sur les maladies antérieures.

16 février. A son entrée on observe du gargouillement dans la fosse iliaque. La rate est grosse, la langue sèche. Quelques râles dans la poitrine. Albumine en petite quantité dans les urines. On obtient avec l'acide azotique les disques si fréquemment rencontrés dans la fièvre typhoïde. La température est à 41°,4.

Fig. 1.

17 février. Séro-diagnostic positif. La température est à 40°,5. On institue la balnéation froide, à 26° ramenés progressivement à 22° pendant 10 minutes.

1. Ces observations ont été rédigées par M. Durozoy, interne du service.

La température après les bains tombe en moyenne, pour la journée, de 5 dixièmes. Le pouls bat 112. L'état général n'est pas inquiétant.

18 février. Apparition de quelques taches rosées lenticulaires sur l'abdomen et dans le dos. Nous sommes donc au moins au 9e jour de la maladie, ce qui cadre avec les rares renseignements donnés par les parents.

19 février. La température est à 38° à 6 heures, à 38°,1 à 9 heures, mais remonte à 40°,8 à midi. Le pouls bat 112. La langue est rôtie. Les bains sont bien supportés, et la température maxima après les bains atteint à peine 39°,6.

20 février. État stationnaire.

21 février. Bonne chute de température ; elle oscille dans la journée autour de 39° avec un maximum de 39°,4 à 6 heures du soir. Il semble donc que la maladie évolue vers la guérison.

En tout cas rien ne fait prévoir une issue fatale.

22 février. La température est au même niveau 39°. Elle tombe après le bain de midi à 37°,2. Le pronostic semble donc toujours favorable.

23 février. Chute brusque de température. De 39°,4 elle tombe à 37°,4. Le pouls au contraire monte à 140. Dans la nuit il y a des vomissements bilieux.

En même temps on note une éruption sur les deux jambes. Cette éruption se présente en larges placards roses par endroits, légèrement papuleux en d'autres. Elle est scarlatiniforme et morbilliforme.

24 février. Albuminurie considérable. Température à 38°, pouls à 120. On fait une injection de 200 centimètres cubes de sérum. L'éruption se généralise au tronc et au visage. Les dents et les lèvres sont fuligineuses, couvertes d'enduit épais noirâtre. La langue est sale, sèche, fendillée ; les yeux ternes, les paupières collées. La respiration est courte et rapide. Le pouls est insensible. Le cœur bat 116. Les joues deviennent violettes.

La mort survient le 26 février dans l'après-midi. La température marquait 27° à midi. L'autopsie n'a pu être faite.

Obs. II. — Adrienne A..., 16 ans, entre le 28 avril 1903, salle Sainte-Mathilde, lit n° 6.

Dans ses antécédents héréditaires nous trouvons peu de renseignements ; la mère est morte et l'enfant ne peut donner aucun détail sur la date et les circonstances de sa mort. Elle est sans nouvelles de son père et n'a ni frère, ni sœur.

Dans ses antécédents personnels rien non plus d'intéressant à signaler. D'ailleurs l'enfant est plongée dans un état de torpeur et d'hébétude d'où il est difficile de la tirer. Elle jouissait habituellement d'une bonne santé. Elle est bien constituée et bien réglée.

Souffrante depuis quatre ou cinq jours, elle s'alite définitivement le

23 avril. Elle se plaint de vertiges, de maux de tête persistants, elle a eu une épistaxis, elle souffre de coliques, mais ne présente pas de diarrhée. Elle accuse à ce moment une courbature générale, des douleurs dans les jambes et surtout dans le dos. Enfin elle a des insomnies.

On l'envoie à l'hôpital le 28 avril, c'est-à-dire dix jours après le début des malaises, cinq jours après qu'elle s'est définitivement alitée.

A son entrée le soir, on constate la rate un peu grosse, de la douleur à la pression dans la fosse iliaque droite. Il y a près de l'ombilic une tache lenticulaire isolée qui nous montre que nous sommes bien le 10e jour environ de la maladie. Toux légère; la langue est sale, gris jaunâtre sur le dos, rouge sur les bords. On porte le diagnostic de fièvre typhoïde et on commence les lotions.

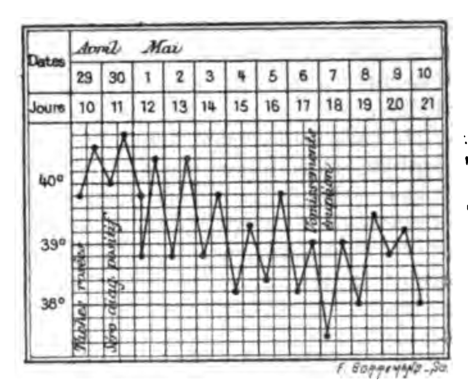


Fig. 2.

La température est à 40° et atteint 40°,6 à six heures.

Le lendemain 29 avril, on fait un séro-diagnostic qui est nettement positif et on institue la balnéation; à trois heures la température est à 40°,6. Après le bain on a une bonne réaction et la température tombe à 38°,4. A 6 heures elle est remontée à 40°,7 et après le bain à 39°,6.

En même temps que les bains on prescrit des lavages intestinaux à l'eau boriquée, une potion au cognac. L'état général est plutôt satisfaisant; la température est meilleure, descendue dans son ensemble, oscillant au-dessous de 40° avant les bains, au-dessous de 39° après les bains. Mais le soir les règles apparaissent; on suspend les bains. Les règles étant peu abondantes, on pratique les lotions toutes les trois heures.

Le pouls est à 140 et la température à 6 heures du soir est remontée à 40°,4.

Nous sommes au 13e jour de la maladie, le pouls est à 100. La température oscille entre 39° et 40°. Diarrhée légère; il y a des râles fins, disséminés dans la poitrine. Cet état persiste jusqu'au 5 mai. Puis dans la nuit du 5 au 6 mai, premier vomissement verdâtre.

Le 6 mai au matin on constate un petit furoncle à la jambe, avec un sommet gros comme une tête d'épingle de pus, puis une éruption de petits boutons punctiformes.

Le soir, nous constatons une plaque érythémateuse au coude droit

du côté de l'extension. En même temps l'état général devient mauvais. Assoupie jusqu'ici, la malade devient agacée et se plaint. Il y a de l'hyperesthésie cutanée; le moindre frôlement de la peau est extrêmement douloureux et provoque des cris.

Le 7 au matin, les vomissements s'accentuent, toujours verdâtres. La langue est sale, sèche, noire, fuligineuse. Il y a des excoriations aux lèvres avec des dépôts noirâtres. Haleine fétide, état typhique très accentué. L'hyperesthésie se généralise; la figure est rouge, bouffie, les conjonctives injectées.

La malade est au 19e jour de sa maladie. On fait un lavage d'estomac; le premier liquide retiré est teinté de vert, le restant revient avec des mucosités. On fait un grand lavage intestinal et on injecte 200 centimètres cubes de sérum. Mais l'état général ne s'améliore pas. La poitrine est couverte de larges placards rosés qui ne tardent pas à devenir confluents.

Les urines qui contenaient un léger nuage d'albumine au début n'en contiennent pas davantage, elles ont une coloration rouge brique foncée.

Le lendemain, même état, nouveau lavage d'estomac, nouveau lavage de l'intestin, nouvelle injection de sérum. Le pouls est à 128.

Le 9 mai on fait une friction au collargol. Le pouls reste à 128. La température à 39°.

Dans la nuit rien de particulier, mais l'état typhique est accentué. Le corps est rouge des pieds à la tête, les paupières livides, les conjonctives injectées, les lèvres bleuâtres, gonflées, couvertes de fuliginosités, la langue absolument sèche.

La connaissance est restée intacte jusqu'aux derniers moments. La température est à 38° et la mort survient à 10 heures sans autre phénomène.

L'autopsie est pratiquée le lendemain, 24 heures après la mort.

Les taches livides ont disparu, le corps est blanc, les lèvres bleuâtres. Pas de putréfaction.

Poumons : un peu de congestion aux bases, pas de liquide dans la plèvre.

Cœur feuille morte; la pointe du cœur étant incisée, on trouve à la pointe du ventricule droit un petit caillot ramolli qui, à première vue, donne l'aspect d'un petit abcès.

Il n'y a pas de lésions des valvules, mais sur l'aorte au-dessus des valvules sigmoïdes, on constate une série de points jaunâtres.

Les reins sont gros ; le foie décoloré par endroits, est en dégénérescence graisseuse.

La dernière portion de l'intestin grêle est d'une teinte bleuâtre ; à l'ouverture on constate, près de la valvule de Banhin, des ulcérations assez nombreuses sur des plaques de Peyer peu étendues.

Plus haut on trouve trois ou quatre petites ulcérations de la grosseur d'une lentille, il n'y a pas de perforation.

Obs. III. — Yvonne M..., âgée de 11 ans, entrée le 29 avril 1903, salle Sainte-Mathilde, n° 10.

Dans ses antécédents héréditaires, nous trouvons une mère morte de la tuberculose, un père alcoolique.

Dans les antécédents personnels nous ne relevons aucune maladie antérieure. Elle serait sujette à s'enrhumer facilement et elle tousse souvent.

Vers le 23 avril, la petite Yvonne est prise de maux de tête, de diarrhée ; elle tousse un peu, mais elle ne souffre pas du ventre, elle n'a pas eu de saignements de nez, ni d'insomnie. Elle se plaint surtout à cette époque d'une céphalée violente avec fièvre. A la pension où elle est, on prend sa température. Elle est de 39° le 28 avril, de 40°,2 le 29 au matin (température rectale).

Elle entre à l'hôpital le 29 avril. La température rectale est de 39°,8. Il y a un état de prostration très accentuée et il est difficile d'obtenir quelques renseignements précis. Il y a nettement du gargouillement dans la fosse iliaque droite. Elle se plaint de sa tête ; on prescrit de grands lavages boriqués de l'intestin et la diète lactée.

Le lendemain 30 avril on fait un séro-diagnostic au 1/10 qui est douteux. La température est à 40°,2. On donne des bains à 25° ramenés à 22° progressivement. Après le premier bain, la température tombe à 36°,9, il se produit donc une bonne réaction avec une détente de trois degrés. A 6 heures on donne le deuxième bain, ramenant la température de 40°,2 à 39°,5.

1er mai. — Apparition de taches lenticulaires sur l'abdomen, ce qui permet d'affirmer que nous sommes bien dans le second septénaire. On marque sur la feuille 9e jour de la maladie.

Le pouls est à 120, la prostration toujours très accentuée ; il y a du délire ; l'enfant somnole constamment et se plaint dès qu'on l'examine, parfois même dès qu'on s'approche du lit.

Cet état reste stationnaire jusqu'au 4 mai.

A cette date la température moyenne est tombée d'un degré sur la semaine précédente, elle oscille maintenant autour de 39° au lieu de 40°. Le pouls est moins fréquent et tombé à 108. Les selles sont moins fétides.

Les bains amènent toujours une bonne réaction d'un degré environ. Le pronostic semble bon. La langue un peu rouge sur les bords n'est pas sèche ni les lèvres fuligineuses. Nous sommes au 16e jour de la fièvre continue. Les jours suivants la fièvre tombe à 38° pour osciller autour de cette ligne. On cesse les bains.

Il semble que la maladie va évoluer vers la guérison. Puis les lèvres deviennent un peu fuligineuses, un bouton et des croûtes apparaissent sur la lèvre inférieure. Il n'y a pas vomissements, sauf une nuit où elle a quelques nausées. (C'est la nuit du 7 au 8.) Il n'y a pas d'éruption.

Samedi soir. Friction au collargol, 3 grammes environ pendant 20 minutes sur l'avant-bras gauche.

Dimanche 10 mai. Brusque ascension thermique. Le 2e cas de fièvre typhoïde. Adrienne A..., vient de mourir infectée. On change la malade de salle en même temps que Blanche M..., sa sœur.

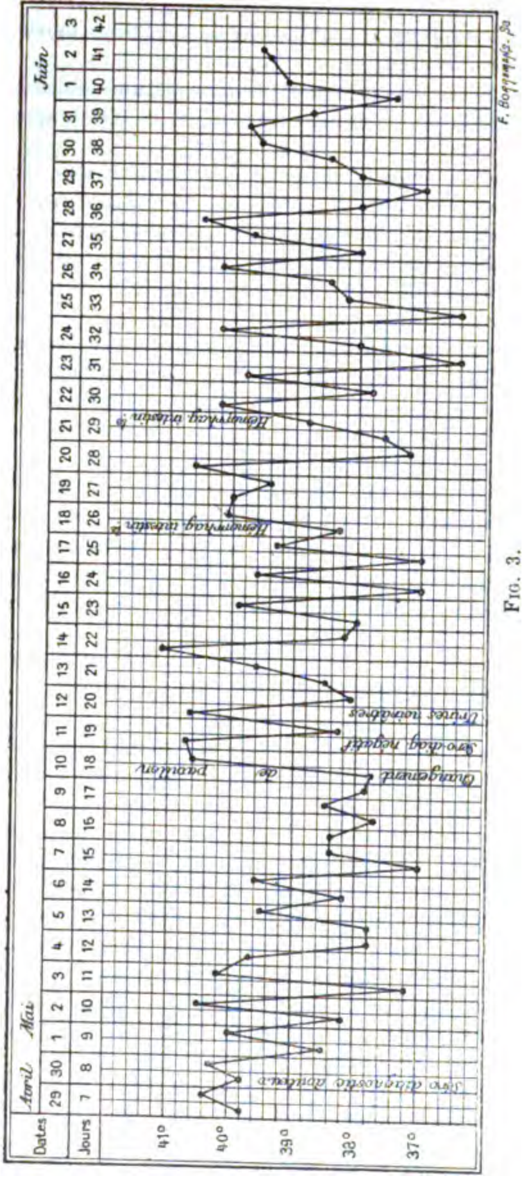


Fig. 3.

Il y a un nuage d'albumine dans les urines, peu de diarrhée, la petite malade ne va à la selle qu'à la suite des lavages. Il y a des sibilances dans la poitrine. Le délire est permanent.

C'est en cet état qu'elle passe au pavillon de Saint-Pierre Fourier. Le thermomètre monte à midi à 39°; après le transport de la petite malade à 39°,6 à 3 heures et à 40°,6 à 6 heures.

On recommence les lotions de 3 heures en 3 heures, ce qui amène une réaction d'environ 1 degré.

On avait cessé les bains le 6 mai, le thermomètre se trouvant en ce moment au-dessous de 38°.

11 mai. La température est à 39°. Le pouls à 140. On fait un séro-diagnostic. Il est négatif. Rappelons qu'il avait été douteux le 30 avril, alors qu'on était au 8e jour de la maladie.

En même temps on faisait le séro-diagnostic de sa sœur Blanche, qui fut positif.

Il est donc curieux de remarquer que de ces deux sœurs élevées dans la même pension, contractant la fièvre typhoïde à la même époque, identiquement infectées, puisque se trouvant dans un même milieu, l'une a eu un séro-diagnostic positif, l'autre négatif alors que celui-ci a été fait le même jour et dans des conditions absolument identiques.

Pour la première fois, on remarque des urines noires verdâtres, rappelant un peu la couleur du cidre qu'on laisse à l'air et qui noircit.

L'état général est mauvais. La malade a un caractère insupportable, elle délire d'une façon ininterrompue, se plaint constamment et pousse des gémissements et des cris dès qu'on veut lui faire les lavages d'intestin. Les nuits sont très agitées ; l'enfant ne se repose pas, poussant par moments des cris perçants qui gênent le repos des malades. On fait deux injections sous-cutanées de sérum artificiel de 200 à 250 grammes, et des injections de caféine.

La petite malade est couchée dans son lit en décubitus latéral, les cuisses fléchies sur l'abdomen, les jambes sur les cuisses, en chien de fusil. Les yeux sont clignotants, fuyant la lumière, il n'y a pas d'inégalité pupillaire, mais une hyperesthésie cutanée très accentuée et qui existait déjà chez Adrienne A... Le délire est permanent. Elle répond pendant quelques instants aux questions qu'on lui pose, puis se met immédiatement à déraisonner. On continue les grands lavages de l'intestin, le cognac, le café, le lait et les tisanes.

14 mai. La température, qui était de 39° la veille, monte à 40°. On fait des lotions. La température retombe à 38°,6 mais remonte à 41°,1 à 3 heures.

Les urines ont toujours la même teinte noirâtre (encre très diluée). Examinée dans un verre conique avec addition d'acide azotique, on obtient une série d'anneaux verts, rouges, violets, indice certain de la présence dans l'urine de pigments modifiés du sang.

Le pouls bat 144.

15 mai. Le pouls est descendu à 120. La température oscille dans la journée entre 38° et 40°. Il y a de la diarrhée; la toux est moins fréquente, le délire persistant, les nuits toujours très agitées. Elle trouble le repos des autres malades.

On la change en même temps que sa sœur et on la fait passer dans la chambre 13 du pavillon Saint-Pierre Fourier. Les urines sont moins noires, les anneaux moins nets, il n'existe plus qu'une coloration rouge foncée presque brique.

La malade semble moins infectée, la langue est humide, non rôtie. Le pouls est à 120.

16 mai. Elle tousse beaucoup, a toujours un caractère désagréable, criant et pleurant dès qu'on la touche.

Cet état se maintient les 17 et 18 mai. Mais le soir du 18 mai, la

petite Yvonne a deux selles très noires et très abondantes. Nous sommes au 27e jour de la maladie.

Il est à remarquer que, contrairement à la règle, cette hémorrhagie n'amène pas le moindre abaissement de température. Bien au contraire elle monte à 40° à 6 heures.

On cesse les lavages de l'intestin ; on continue les piqûres de caféine.

20 mai. Température à 40°,6. Pouls à 140. Les hémorrhagies ont cessé, mais l'état général ne s'est pas amélioré.

21 mai. Nouvelle hémorrhagie intestinale très abondante, pouls à 120. Dépression très grande. La température qui était à 40°,2 à midi, tombe après l'hémorrhagie à 38°,6, mais remonte peu à peu; à 6 heures le soir, elle est à 39°,8. On cesse de nouveau les lavages de l'intestin. On fait des piqûres d'éther et de caféine.

22 mai. État général toujours très mauvais. Nous sommes au 30e jour de la maladie. La température reste en plateau à 39°,8. Elle monte même le soir à 40°,2. Le visage est absolument décoloré, la malade couchée en chien de fusil, les yeux enfoncés dans leur orbite, les paupières bistres, le corps dans un état de maigreur effroyable, les côtes saillantes, le cou décharné, le ventre un peu ballonné, très douloureux.

23 mai. La malade tousse un peu. Le pouls est à 120. L'état général est de plus en plus mauvais. Le ventre est ballonné, il y a de la constipation. La petite malade tousse davantage. A l'auscultation, on perçoit des râles fins dans la poitrine et de gros ronchus.

24 mai. Stationnaire.

25 mai. La température tombe progressivement de 38°,6 à 36°,4, en même temps que le pouls s'élève à 124.

26 mai. Le cœur bat 160. Le pouls est presque incomptable.

La malade est d'une pâleur de cire, ses lèvres amaigries, collées sur les dents, fuligineuses, le nez est effilé, les ailes animées de battements, la prostration très accentuée. Il y a de la dyspnée, la respiration est courte, rapide ; à l'auscultation on entend des râles dans toute la hauteur de la poitrine. On fait des enveloppements mouillés. La fièvre cède légèrement.

27 mai. Légère amélioration. Le pouls est néanmoins encore à 148. Il y a de la matité aux deux bases, avec à droite à l'auscultation de gros râles humides. On continue les enveloppements mouillés. Le sérodiagnostic, refait une nouvelle fois, est faiblement positif.

28 mai. Les urines qui avaient repris leur coloration normale redeviennent verdâtres en même temps que leur quantité diminue et tombe à un demi-litre. Albuminurie légère.

Dans la poitrine, les râles persistent. Enveloppements mouillés. Chute de la fièvre de 40°,6 à 37°.

Analyse des urines faite par M. Dumouthiers :

Urine limpide, odeur normale, acidité 0,60, couleur vert noirâtre, densité 1011.

Albumine 0gr,17, sucre néant.
Urée 13gr,10 par litre.
Acide phosphorique 1gr,64.
Sulfates 1gr,05.
Acide urique 0gr,20.
Chlorures 7gr,07.
Matières fixes 30gr,60.
Pouvoir réducteur 14gr,6.
Pas de bile, pas d'urobiline.
Pas de peptones, pas d'acétone.
Indican traces.
Réaction d'Ehrlich nulle.

La couleur spéciale est due à un composé d'acide salicylurique, salicine et acide salicylique avec la matière colorante normale de l'urine.

Le microscope a montré des cellules épithéliales et des granulations protéiques.

29 mai. Pouls moins rapide, 120; la sonorité est redevenue normale; à la poitrine, il y a moins de râles. La langue est humide et rose. L'état général s'améliore. Les urines sont moins noires et plus abondantes

30 mai. L'amélioration ne persiste pas. Le pouls remonte à 148, les râles sous-crépitants réapparaissent avec de gros ronchus. La température remonte.

31 mai. Température en plateau à 39°,6. Le pouls bat 160, le ventre est très ballonné, douloureux, le moindre frôlement arrache des cris à la petite malade.

1er juin. Dissociation du pouls et de la température, 172 pulsations avec 39°,4 de température et 40 respirations à la minute.

La mort survient le 2 juin à 4 heures du soir.

Autopsie faite le 3 juin à 4 heures du soir. La putréfaction est assez avancée. Le cœur est flasque, le myocarde couleur feuille morte. On ne constate pas de lésions de l'endocarde.

Les poumons ont une coloration rosée; il n'y a pas trace de tuberculose aux sommets. Les bases sont un peu congestionnées. A la pression, il sort du pus des petites bronches.

Différentes parcelles des poumons prélevées en différents endroits surnagent. Il n'y a pas de broncho-pneumonie.

Le foie est verdâtre; à la coupe il est graisseux. Les reins sont décolorés; la capsule s'enlève facilement. La rate est très diffluente, très grossie.

Enfin le cul-de-sac de Douglas et la fosse iliaque interne gauche sont remplis de pus, d'odeur infecte, de coloration jaune. Les anses intestinales sont agglutinées. On a de la difficulté à les séparer et à isoler l'intestin grêle. Dans sa portion moyenne, il est d'un blanc gri-

sâtre. L'iléon, au contraire, est couleur lie de vin. L'appendice paraît congestionné, il a un peu augmenté de volume.

A l'ouverture de l'appendice, rien d'anormal.

Au contraire, en incisant l'iléon, nous trouvons à 15 centimètres environ au-dessus de la valvule iléo-cæcale au milieu d'une masse bourgeonnante représentant une plaque de Peyer enflammée, une petite ulcération en cratère, cause évidente de la péritonite purulente.

Obs. IV. — Blanche M..., 15 ans, entre à l'hôpital Saint-Joseph le 29 avril 1903, salle Sainte-Mathilde, n° 9.

Elle entre en même temps qu'Yvonne sa sœur cadette. Rappelons que la mère est morte de la poitrine, et que le père est alcoolique.

Dans les antécédents personnels rien de caractéristique; pas de maladies infectieuses antérieures. Bonne santé habituelle. Bien réglée.

Alitée depuis le dimanche 26 avril, elle est souffrante depuis une huitaine de jours, elle se plaint à ce moment-là de céphalée intense, d'insomnie, de douleurs abdominales. Elle n'a pas eu de saignements de nez, mais de la diarrhée et une forte fièvre.

A son entrée dans le service on constate un état de prostration assez accentuée. La petite malade répond péniblement aux questions qui lui sont posées; elle se plaint surtout de sa tête. L'auscultation des poumons ne révèle rien d'anormal. Il existe deux petites taches lenticulaires sur la paroi abdominale. La maladie entre donc dans le second septénaire et nous sommes environ au 10e jour de la maladie. La température est à 40°,2, il y a de la diarrhée jaune et fétide, du gargouillement dans la fosse iliaque droite. La rate est grosse. On commence des enveloppements mouillés de trois heures en trois heures, et on fait boire lait, café, boissons alcoolisées.

30 avril. Le séro-diagnostic est positif, mais l'agglutination est lente à se produire.

La fièvre est à 39°,8. On ordonne les bains froids (25° ramenés progressivement à 22° pendant 7 à 8 minutes). Deux bains donnés dans l'après-midi amènent une bonne réaction et une chute de plus d'un degré. On fait en même temps des lavages de l'intestin à l'eau bouillie avec une sonde molle. Pouls à 100. Léger nuage d'albumine dans les urines.

1er mai. La prostration est toujours aussi grande, le mal de tête très violent, le pouls bat moins fort, 90. Nouvelle éruption de quelques taches lenticulaires.

Les jours suivants n'offrent rien de particulier à signaler. La fièvre évolue normalement, la malade boit abondamment, prend ses trois bains par jour, ils lui sont très désagréables mais provoquent toujours un bon abaissement de température. Dans l'ensemble la courbe est bonne et la fièvre est descendue à 38°.

4 mai. Dans toute la matinée le thermomètre dépasse à peine 38°.

On cesse alors les bains. Dans la soirée on administre à l'enfant un seul bain, la fièvre étant remontée au-dessus de 39°.

5 mai. L'amélioration continue. On ne donne qu'un seul bain dans la journée. La malade est moins abattue.

6 mai. Pas de bain de la journée. Elle n'a pas de délire, ne tousse pas (contrairement à sa sœur).

7 mai. Température à 37° remontant seulement le soir à 39°. Un bain donné à 6 heures abaisse la température à 37°,4.

Jusqu'à ce jour en somme la maladie se présente avec des caractères très bénins. L'évolution se fait normalement, le pronostic semble favorable. La malade repose un peu la nuit. Il n'y a plus d'albumine dans les urines.

Puis le 8 mai, apparition des vomissements de coloration verdâtre, analogues à ceux d'Adrienne A... (couchée au n° 6 de la même salle, du même côté; c'est le jour où celle-ci est en pleine infection, son éruption scarlatiniforme est apparue de la veille en même temps que les vomissements).

La malade reste dans un état nauséeux, avec vomissements faciles qui suivent l'ingestion de liquides. On supprime le lait et on ne donne à la malade que des boissons alcoolisées, café et tisanes.

9 mai. Les vomissements continuent, en même temps éruption légère rux jambes, petits placards roses de la dimension d'une pièce de cinquante centimes. Le pouls monte à 120°. On fait un grand lavage de l'estomac avec 3 litres d'eau bicarbonatée tiède. Le lavage ramène des mucosités et un liquide légèrement teinté en vert.

On change la malade de salle et on la transporte au pavillon Saint-Pierre Fourier. T. 40°,4.

(Adrienne A... (n° 6) est alors au maximum de son infection. L'éruption scarlatiniforme s'est généralisée, le visage est bouffi, les yeux injectés, les vomissements abondants, la mort fatale.)

Dimanche *10 mai.* Pouls à 121. État général très mauvais, langue sale, rôtie sur les bords, lèvres recouvertes de croûtelles noirâtres.

Il y a de l'hyperesthésie cutanée (symptôme qu'avait présenté également Adrienne A...).

Néanmoins l'éruption ne se généralise pas et les vomissements cessent.

11 mai. Pouls à 88°. Les urines deviennent noires. Examinées à l'acide azotique dans un verre conique, elles donnent une série d'anneaux d'une belle coloration vert, violet rouge, caractéristiques de la présence dans l'urine de pigments modifiés, indices d'une insuffisance hépatique.

On fait un séro-diagnostic; il est positif.

La fièvre oscille entre 37° et 38°.

12 mai. Pouls à 120°. Urines peu abondantes (450 à 500 grammes) persistent dans leur coloration noirâtre. Il n'y a plus de vomissements.

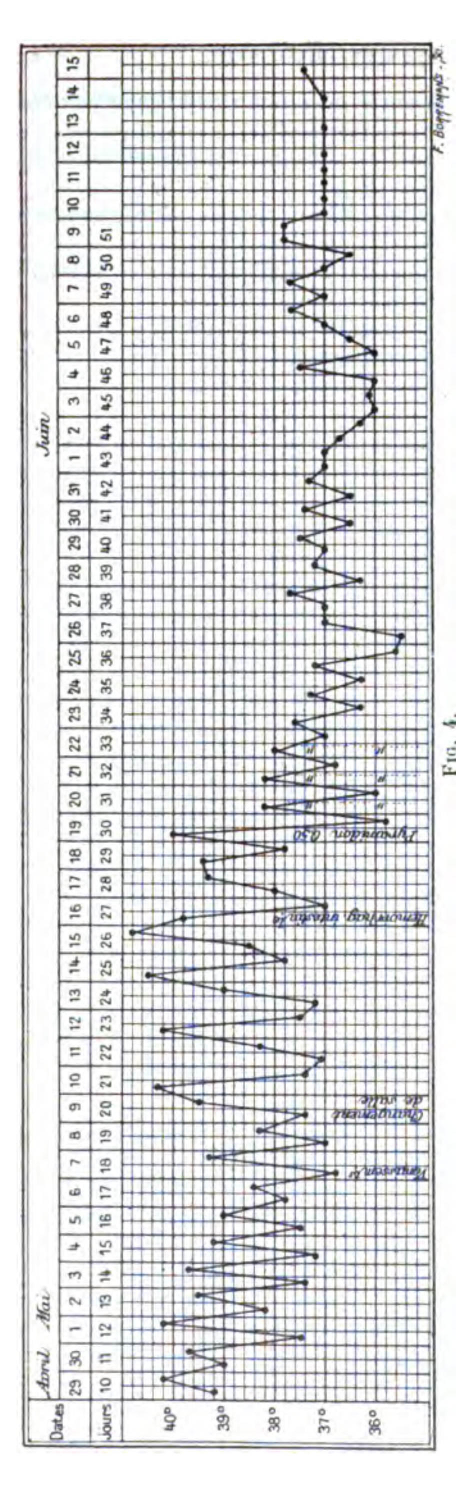


Fig. 4.

L'éruption très légère qui était apparue à la cuisse disparaît. Il y a toujours de l'hyperesthésie. De caractère moins difficile qu'Yvonne, on ne peut cependant la palper ou percuter sa poitrine, sans qu'elle pousse des cris. Cependant si on lui demande comment elle va, elle répond qu'elle va mieux et qu'elle ne demande qu'une chose, qu'on la laisse tranquille.

13 mai. État stationnaire.

14 mai. Pouls monte à 120°. La température à 40°,5. Les urines sont toujours noirâtres, quantité 450 grammes. La fièvre monte à un degré qui n'avait pas encore été atteint. On fait des lotions, on continue les grands lavages.

La malade est mise en chambre avec sa sœur. Les vomissements n'ont pas reparu.

15 mai. Pouls à 108. La température monte à 40°.8. Les lotions font baisser la température à peine de 1/10 de degré; mais elles procurent à la malade un tel soulagement qu'elle-même les réclame.

Injection de sérum artificiel, 250 centimètres cubes.

On fait à la cuisse droite, face externe, une injection sous-cutanée d'essence de térébenthine,

dans l'espérance de faire un abcès par dérivation. On injecte 1 centimètre cube environ; l'injection est très douloureuse et la malade ne peut fermer l'œil de la nuit.

16 mai. Hémorrhagie intestinale avec selle très noire, mais peu abondante. Nous sommes au 27e jour de la maladie. Cette hémorrhagie fait tomber la température, et semble amener une amélioration dans l'état général. Le pouls diminue de fréquence, 96. Les urines sont moins foncées, sans pigments biliaires et sans albumine. Piqûre de caféine.

17-18-19 mai. Rien de particulier. Au lieu d'injection d'essence de térébenthine apparaît une tuméfaction avec rougeur et douleur. Pouls aux alentours de 100. Température à 39°.

19 mai. On administre à la malade 0gr,50 de pyramidon. La température, qui était remontée à 40, tombe à 35,9, il y a ainsi une chute de 4 degrés. Nous sommes au 31e jour de la maladie.

20 mai. Stationnaire.

21 mai. La fièvre est à 38°. La malade a l'après-midi un vomissement dû peut-être à une ingestion un peu trop grande de liquide, ou, comme c'est dimanche jour de visite, à une imprudence des parents.

Les vomissements d'ailleurs ne se renouvellent pas.

Il n'y a plus de diarrhée. Les selles sont dures, bien moulées.

22 mai. Pouls à 120. On supprime le pyramidon, la température étant à 37°,5.

23 mai. Les urines redeviennent foncées, mais l'état général est bon. La malade se réveille; elle commence à avoir faim. On donne du bouillon, du lait.

24 mai. La malade entre en convalescence, alors que sa sœur au contraire se cachectise de plus en plus, et qu'il n'y a plus d'espoir sur l'issue de la maladie.

25 mai. Les urines reprennent leur coloration normale et augmentent de quantité, elles atteignent 1 200 grammes. La malade crie la faim.

26 mai. On constate de la fluctuation nette au niveau de l'injection d'essence de térébenthine avec un vaste empâtement. Il n'y a pas de fièvre.

27 mai. Légère ascension; les urines sont moins abondantes. Le pouls bat 132. Gros râles dans la poitrine.

28 mai. Rien d'important dans la journée.

Urine trouble, odeur normale, acidité 0,31, couleur noir rougeâtre, densité 1 007.

Albumine 0gr,10 par litre; sucre néant.

Urée 9gr,20.

Acide phosphorique 1gr,39.

Acide urique 0gr,31.

Chlorures 5gr,12.

Matières fixes 25gr,60.

Sulfates $0^{gr},97$.
Pouvoir réducteur $9^{gr},4$.
Pas de bile, pas d'urobiline.
Pas de peptones, pas d'acétone.
Traces d'indican.
Réaction indiquant la présence du sang.
Réaction d'Ehrlich négative.

Au microscope, on trouve : cellules, granulations protéiques, et nombreux globules sanguins.

29 mai. Incision de la poche purulente, ce qui donne issue à une quantité énorme (un demi-litre environ) d'une sérosité sanguinolente, de coloration brunâtre, chocolat, à odeur d'essence de térébenthine, et contenant des débris sphacélés. Il existe là un décollement assez vaste. On lave, draine et tamponne à la gaze iodoformée.

Amélioration très sensible les jours suivants.

6 juin. Légère élévation de la température. On remarque une petite tuméfaction au-dessus du sein gauche, nettement séparée de la glande mammaire, avec un peu de fluctuation.

8 juin. On incise l'abcès, il sort peu de pus. L'abcès de la cuisse est guéri.

15 juin. La malade est en pleine convalescence, elle recommence à manger (pain, potage, œufs, crème).

Elle reste dans le service un mois encore, part en convalescence au Tremblay le 11 juillet.

II. — ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

A. — *Observation II* (Adrienne A...).

1° Isolement du diplocoque. — Dans le but de rechercher à quelle infection secondaire avait dû succomber Adrienne A..., nous avons fait les prises suivantes à l'autopsie :

a) *Prise aseptique du sang de la rate.* — Ce sang ensemencé sur différents milieux a donné des cultures pures de bacille d'Eberth.

b) *Prise aseptique du sang du cœur.* — Ce sang a été ensemencé sur bouillon et gélose. Au bout de 24 heures, le bouillon est trouble. L'examen microscopique fait voir des diplocoques identiques à ceux qui seront décrits plus loin. Sur gélose, le tube semble être resté stérile, mais en regardant avec attention, on voit de très petites colonies transpa-

rentes, en goutte de rosée, encore plus petites que les colonies de pneumocoque. Les préparations montrent des cocci généralement groupés comme le staphylocoque, mais aussi des éléments diplococciques isolés et de courtes chaînettes. En piqûre sur gélatine, la culture se fait en deux ou trois jours sous forme d'une traînée blanchâtre. La gélatine n'est pas liquéfiée. Le lait est faiblement coagulé.

Dans le sérum antidiphtérique, la culture se présente à l'examen microscopique sous forme de belles chaînettes analogues à celles décrites plus loin.

Par des réensemencements successifs, l'apparence des cultures sur gélose s'est complètement modifiée. Nous avons ainsi obtenu des traînées blanches épaisses, donnant l'aspect du staphylocoque blanc et sur pomme de terre des traînées visqueuses qui ont pris ultérieurement une teinte jaune paille.

Ce diplocoque isolé par ponction dans le cœur s'est montré virulent pour le lapin (expérience XIII).

c) Le cœur ayant été incisé, on voit à la pointe du ventricule droit un petit caillot ramolli et jaunâtre donnant à première vue l'impression d'un petit abcès; mais le myocarde n'est pas en cause. Ce liquide puriforme est recueilli dans des pipettes stérilisées.

Par l'examen direct, on constate l'existence de cellules altérées ainsi que la présence de diplocoques gardant bien le Gram et assez comparables aux grains diplococciques du streptocoque dans le sang.

Des ensemencements sur bouillon et gélose nous ont donné des cultures pures d'un diplocoque dont voici les caractères.

2° Cultures. — a) *Bouillon.* — Au bout de 24 heures, trouble uniforme, puis les jours suivants, dépôt blanchâtre au fond du tube. Le liquide s'éclaircit, mais ne devient pas complètement clair.

Dans quelques tubes, il s'est formé au bout de quelques jours une sorte de voile, en anneau, à la surface du liquide. Les vieilles cultures dégagent peu d'odeur.

b) *Gélose.* — Par l'ensemencement en strie, on obtient

au bout de 24 heures une traînée légèrement épaisse, étalée, de coloration jaune paille, ambrée, assez particulière et que nous avons toujours retrouvée dans nos réensemencements ultérieurs, soit de l'échantillon primitif, soit des diplocoques venant du sang des différents lapins inoculés.

c) *Gélatine.* — Ensemencement en piqûre : au bout de 36 heures, petites colonies blanchâtres. Au bout de 3 jours, on voit une ligne très nette formée de petites colonies blanchâtres. La gélatine n'est pas liquéfiée.

d) *Lait.* — Le plus souvent, le lait s'est coagulé au bout de 4 ou 5 jours, mais faiblement : certains tubes se sont coagulés plus tardivement, d'autres n'ont pas coagulé même au bout d'un mois.

e) *Pomme de terre.* — Le développement se fait bien sous forme d'enduit visqueux et jaunâtre. Sur pomme de terre glycérinée, le développement se fait également bien sous forme de traînée épaisse et dorée.

f) *Sérum coagulé.* — Le développement est pour ainsi dire nul, même lorsque l'ensemencement est fait largement.

g) *Sérum antidiphtérique.* — Développement assez rapide sous forme de petits grumeaux qui tombent au fond du flacon.

h) *Bouillon ascite.* — Le liquide reste clair et la culture se fait sous forme de petits flocons qui tombent au fond du tube, en donnant l'apparence d'une culture de streptocoque.

i) *Bouillon lactosé à la craie.* — Trouble au bout de 24 heures. Pas de fermentation.

j) *Eau peptonée.* — Trouble au bout de 24 heures.

k) *Bouillon Martin.* — Très trouble au bout de 24 heures.

l) *Carotte.* — Le développement se fait moins bien que sur pomme de terre.

m) *Gélose glucosée anaérobie* (tube de Veillon). — Le développement se fait bien dans toute la hauteur du tube. Repiquage positif au bout d'un mois.

3° Caractères morphologiques. — Les cultures sur ces différents milieux montrent à l'examen microscopique un aspect très variable. On retrouve toujours les éléments diplococciques, mais leur groupement diffère.

Les colorations se font très facilement et les diplocoques gardent bien le Gram.

a) *Bouillon.* — Culture de 24 heures (fig. 1, pl. VIII). — On voit surtout des formes diplococciques dont les deux grains sont parfois égaux, parfois inégaux, généralement ronds, mais aussi allongés ou ovales. Ces grains forment également de courtes chaînettes et des petits amas de cinq ou six éléments. Certains éléments se présentent sous forme de tétrades.

Dans les vieilles cultures âgées d'un mois, l'aspect change : on voit des grains de taille très inégale, des formes allongées et certains diplocoques prennent l'aspect de courts bâtonnets groupés deux à deux ou par petits groupes. On constate même des formes assez longues renflées à leur extrémité. Bref, l'aspect rappelle assez bien la figure de la thèse de Jouhaud donnant le type normal de l'entérocoque.

b) *Gélose.* — Culture de 24 heures (fig. 2, pl. VIII). — Groupemeent staphylococcique.

Sur pomme de terre, le groupement est le même.

Dans les vieilles cultures sur gélose, on voit des formes allongées, mais moins nettes que dans les cultures en bouillon.

c) *Sérum antidiphtérique.* — Culture de 24 heures (fig. 3, pl. VIII). — On voit quelques amas staphylococciques, mais aussi et surtout de longues chaînettes, élégamment entrelacées et formées d'éléments diplococciques à gros grains.

d) *Bouillon ascite.* — Même aspect qu'en bouillon ordinaire.

e) *Bouillon Martin.* — Diplocoques et chaînettes. Apparence streptococcique.

f) *Gélose anaérobie.* — Même aspect qu'en culture en bouillon. La forme diplococcique est en majorité. Pas de groupement staphylococcique.

4° Inoculations. — Le diplocoque isolé par nous s'est montré extrêmement virulent pour le lapin, moins virulent pour le cobaye et la souris. Par inoculation intra-veineuse, nous avons toujours obtenu la mort des lapins en moins de 24 heures. Les cultures du sang du cœur ont toutes été

positives. Dans deux cas où nous avons fait l'examen histologique du foie, nous avons trouvé dans ce viscère de petits nodules inflammatoires de tous points semblables à ceux observés dans le foie d'Adrienne A..., et que nous décrirons plus loin. Les reins présentaient peu de lésions.

Par inoculation sous-cutanée, nous avons déterminé une fois la mort du lapin sans abcès au point d'inoculation.

Voici le détail de ces inoculations :

EXPÉRIENCE I. — Lapin adulte (n° 95) reçoit, le 12 mai à 4 heures du soir, dans la veine de l'oreille, 5 centimètres cubes d'une culture en bouillon du liquide puriforme recueilli à la pointe du cœur d'Adrienne A... Le lendemain matin, l'animal est trouvé mort. A l'autopsie, il existe une grande quantité de sérosité jaune clair dans le péritoine. Le foie est un peu gros. Les reins ne présentent pas d'abcès. Le sang du cœur, ensemencé sur bouillon et gélose, donne une culture pure du même diplocoque. Sur gélose, on voit des colonies isolées, opaques, blanc jaunâtre, plus grosses que des colonies de streptocoque. A l'examen, groupement staphylococcique. Sur bouillon les caractères sont exactement les mêmes que ceux décrits plus haut. Des cultures en bouillon vieilles de deux mois montrent des formes d'involution.

A côté de diplocoques on voit de courts bâtonnets parfois dispersés en chaînettes, parfois groupés deux à deux et formant un V largement ouvert.

EXP. II. — Lapin (n° 98) reçoit, le 16 mai, dans la veine de l'oreille, 5 centimètres cubes d'une culture en bouillon du diplocoque isolé dans le sang du cœur du lapin 95. Décès en 12 heures. Liquide clair, abondant, dans le péritoine. Le sang du cœur donne une culture pure du même diplocoque.

EXP. III. — Lapin (n° 100) reçoit, le 23 mai, dans la veine de l'oreille, 5 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin n° 98. Décès le 24 mai au matin. Le sang du cœur donne une culture pure du même diplocoque.

EXP. IV. — Lapin (n° 103) reçoit, le 27 mai, dans la veine de l'oreille 3 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin n° 100. La mort survient en moins de 12 heures. A l'autopsie, liquide clair, citrin dans les plèvres et le péricarde. Le foie est gros, noirâtre et friable, congestionné à la coupe. La rate est augmentée de volume. Les reins sont congestionnés, mais ne présentent pas d'abcès à leur surface ni à la coupe.

Le liquide pleural ensemencé a donné une culture pure du même diplocoque. Il en a été de même du sang du cœur.

Examen histologique du foie (fig. 4, pl. VIII). — On voit de nombreux nodules inflammatoires. Ces nodules siègent généralement près d'un vaisseau et notamment sur les confins d'un espace porte au voisinage de la veine. Ils sont formés par des leucocytes englobés à la périphérie du nodule par des cellules conjonctives allongées. A un fort grossissement les leucocytes paraissent être représentés surtout par des mononucléaires, mais sans qu'il soit possible de l'affirmer. On voit également entre les travées hépatiques d'assez nombreux leucocytes.

Les veines sont gorgées de sang, leurs parois sont peu altérées; cependant, quelques caillots semblent être en voie d'organisation. On constate également des placards hémorrhagiques ayant dissocié les trabécules hépatiques dans une assez grande étendue.

Par la méthode de Gram, nous avons pu reconnaître la présence de diplocoques extrêmement nets. Ces diplocoques, du reste peu nombreux, n'ont jamais été rencontrés au niveau des nodules inflammatoires. mais dans les vaisseaux au milieu des globules rouges et notamment dans certaines veines qui paraissent en voie de thrombose, plus rarement dans les capillaires sanguins, entre les cellules hépatiques.

Parfois on constate des cocci isolés, mais le plus souvent des diplocoques généralement entourés d'une auréole claire comme on le voit dans la figure 6, planche VIII.

L'examen histologique du rein montre peu d'altération. Il n'y a pas d'abcès. Par la méthode de Gram nous n'avons pas vu de diplocoques.

Exp. V. — Lapin (n° 112) reçoit, le 16 juin à 3 heures du soir dans la veine de l'oreille 2 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin n° 103, culture vieille de 12 jours et conservée sur la table du laboratoire. Décès le 17 à 10 heures du matin. A l'autopsie liquide légèrement trouble dans le péricarde. Ce liquide examiné sans centrifugation montre par coloration au bleu de méthylène des placards endothéliaux dont les cellules ne sont pas altérées. Quelques polynucléaires. Mais surtout de *nombreux mononucléaires*. Ce liquide ensemencé est resté stérile.

Le sang du cœur a donné des cultures pures du diplocoque. L'examen histologique du foie et du rein a donné des résultats absolument superposables à ceux du lapin n° 103. Les nodules inflammatoires du foie sont absolument comparables. Par la méthode de Gram il a été également facile de mettre en évidence dans quelques vaisseaux des diplocoques auréolés.

Exp. VI. — Lapin (n° 102) reçoit, le 26 mai, sous la peau, 3 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin n° 100.

Le 28, légère induration au point d'inoculation, mais pas d'abcès. Le lapin ne mange pas.

Décès le 2 juin. Au point d'inoculation on peut récolter une goutte de pus blanchâtre crémeux. L'examen direct montre quelques diplo-

coques. L'ensemencement donne une culture impure du même diplocoque. Le sang du cœur est resté stérile. Des coupes du foie montrent par places des foyers hémorrhagiques.

Il n'y a pas de nodules inflammatoires, mais traînées de cellules conjonctives jeunes au voisinage des espaces portes et tendant à s'insinuer entre les fibrilles.

Exp. VII. — Lapin (n° 113) reçoit, le 19 juin, sous la peau du ventre, 3 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin n° 112.

Le 25 juin on constate au point d'inoculation deux ulcérations, à bords taillés à pic, et grandes comme une pièce de 1 franc. Le fond de l'ulcération est tapissé d'une membrane blanchâtre. Des frottis montrent des diplocoques auréolés. L'animal a survécu.

Exp. VIII. — Cobaye (n° 101, femelle pleine) reçoit, le 26 mai sous la peau 3 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin n° 100. Les jours suivants pas d'abcès ni d'induration au point d'inoculation. Décès le 3 juin. La femelle n'a pas avorté. Le sang du cœur est resté stérile.

Exp. IX. — Cobaye (n° 114) reçoit, le 19 juin, sous la peau 2 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin n° 112. Le 25 juin indnration au point d'inoculation. Le 5 juillet, l'induration a disparu. L'animal a survécu.

Exp. X. — Cobaye (n° 116) reçoit, le 25 juin, sous la peau 2 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin 112. Le 4 juillet induration an point d'inoculation. Le 10 juillet l'induration a disparu. L'animal a survécu.

Exp. XI. — Souris reçoit, le 29 mai, sous la peau, 1 centimètre cube d'une culture en bouillon du sang du lapin n° 103, n'a pas présenté d'accident.

Exp. XII. — Souris reçoit le 25 juin sous la peau 1 centimètre cube d'une culture en bouillon du sang du lapin n° 112. Le 1er juillet petite eschare au point d'inoculation. Décès le 5 juillet. Le sang du cœur a donné une culture pure du même diplocoque.

Exp. XIII. — Lapin (n° 96) reçoit, le 14 mai, dans la veine de l'oreille 5 centimètres d'une culture en bouillon du sang du cœur d'Adrienne A... Décès le 27 mai. Les coupes du foie ont montré une congestion intense et par places de petits foyers hémorrhagiques. Les reins ne présentaient pas de lésions. Le sang du cœur est resté stérile.

5° Caractères biologiques. — Ce diplocoque est d'une grande vitalité. Des cultures laissées sur la table du laboratoire se sont montrées fertiles au bout de deux mois. Il se développe bien à l'étuve à 37°. Il pousse peu au-dessous de 18°.

Un tube de bouillon laissé 10 minutes dans la glace a pu facilement être réensemencé. Un tube de bouillon laissé 10 minutes à 70° n'a pu être réensemencé. Dans les mêmes conditions à 60° le diplocoque n'est pas détruit. Des cultures en eau peptonée, en bouillon Martin ne nous ont pas donné la réaction de l'indol.

L'addition à un tube de bouillon ordinaire de 1 centimètre cube d'eau boriquée à 3 p. 100 n'empêche pas la culture de se faire. Les grains diplococciques prennent dans dans ce milieu une forme un peu allongée, mais l'aspect microscopique change peu.

Il en est de même dans le bouillon au bichromate de potasse (1 centimètre cube d'une solution de bichromate de potasse à 0,10 p. 100 dans un tube de bouillon). On ne voit pas de formes filamenteuses ni bacillaires, comme pour l'entérocoque.

Nous avons recherché si le sérum des deux petites filles Blanche et Yvonne agglutinait le diplocoque et le staphylocoque.

D'après nos essais faits à 1 p. 10 et que nous donnons à titre documentaire, sans en tirer de conclusion, le diplocoque en culture en bouillon de 24 heures était agglutiné par le sérum des deux enfants, tandis que le sérum de trois autres personnes n'agglutinait pas. Le sérum d'Yvonne donnait une agglutination plus franche.

Le sérum de Blanche et Yvonne agglutinait franchement une culture de staphylocoque doré.

Ce staphylocoque doré était également agglutiné par le sérum d'un cardiaque ; il n'était pas agglutiné par le sérum de trois autres malades dont un enfant, atteint d'ostéomyélite aiguë.

Ce diplocoque ne paraît pas sécréter de toxine active comme le montrent les faits suivants.

Exp. XIV. — Lapin (n° 108) reçoit le 6 juin sous la peau, 5 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin 103, culture filtrée sur bougie Chamberland et stérilisée. Le 22 juin, il reçoit sous la peau 10 centimètres cubes de la même culture. Il n'a présenté aucune réaction locale ni générale.

Exp. XV. — Cobaye reçoit le 6 juin sous la peau, 3 centimètres cubes de la même culture; aucune réaction.

Exp. XVI. — Lapin (n° 115) reçoit dans la veine de l'oreille, le 23 juin, 4 centimètres cubes d'une culture en bouillon du sang du lapin 112, culture laissée à l'autoclave à 100° pendant 5 minutes. Le lapin n'a présenté aucun phénomène morbide.

6° Étude histologique des organes d'Adrienne A... — a) *Foie* (fig. 5, pl. VIII). — Nous insisterons particulièrement sur les lésions du foie où nous avons observé des nodules inflammatoires indentiques à ceux déterminés expérimentalement chez les lapins 103 et 112.

Sur les coupes on peut voir, soit en plein tissu hépatique, soit plus souvent près d'un espace porte, de petits foyers inflammatoires formés de leucocytes et de cellules conjonctives allongées. Ici, l'évolution ayant été plus lente que chez les lapins, ces nodules tendent à s'organiser, à se cicatriser et se laissent pénétrer par des cellules conjonctives qui, chez les lapins, ne s'observaient qu'à la périphérie du nodule inflammatoire, nous n'osons pas dire de l'abcès. En effet, ces lésions montrent une tendance marquée vers la sclérose, bien plus que vers la suppuration. Il y a également un début de cirrhose à tendance périlobulaire.

Dans les capillaires sanguins, entre les cellules hépatiques on voit un certain nombre de leucocytes qui paraissent être représentés surtout par des mononucléaires.

Quelques veines présentent par place leur paroi épaissie et leur endothélium en voie de prolifération. Il existe aussi de la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques.

Par la méthode de Gram, nous avons coloré, dans le sang des vaisseaux, des diplocoques absolument identiques à ceux rencontrés expérimentalement chez les lapins. Nous en avons vu également quelques-uns dans les capillaires, jamais au niveau des nodules inflammatoires.

b) *Reins*. — Ne présentent pas d'altérations très marquées. Les glomérules sont un peu gros et il y a un léger degré de néphrite épithéliale, bref une glomérulo-néphrite d'intensité moyenne.

Nulle part nous n'avons trouvé trace de réaction inflammatoire, ni vu des diplocoques.

c) *Rate.* — Présente une réaction leucocytaire marquée. Par la thionine il est facile de voir de nombreux amas de bacille typhique.

d) *Cœur.* — La pointe du cœur ayant malheureusement été égarée après l'autopsie, nous avons pratiqué des coupes du ventricule droit dans sa portion la plus inférieure.

Le myocarde est peu altéré, cependant la striation se voit mal et un certain nombre de fibres sont fragmentées. On voit, entre les piliers, des caillots, mais il est difficile de dire s'ils sont en voie d'organisation. Par le Gram nous n'avons pu voir de diplocoques. La pièce était restée longtemps dans le formol et cela en est peut-être la raison.

c) *Aorte.* — Réaction légère de l'endartère.

B. — *Observation III* (Yvonne M...).

1° PRISE D'URINE PENDANT LA VIE. — Nous aurions désiré prendre du sang dans la veine du pli du coude, mais l'enfant se laisse très difficilement soigner et nous avons dû nous contenter de prendre un peu d'urine, le 26 mai, avec une sonde aseptique.

L'urine est recueillie dans un tube stérilisé et 4 tubes de bouillon sont ensemencés. Un seul de ces tubes a poussé et a donné des cultures d'un diplocoque très analogue à celui précédemment étudié, mais donnant sur gélose des colonies blanches.

L'aspect microscopique est le même que précédemment. Sur gélose, à côté de groupements staphylococciques, on voit de nombreux diplocoques et des chaînettes. Sur gélatine, traînée blanchâtre le long de la piqûre. La gélatine n'est pas liquéfiée. Le lait est faiblement coagulé; sur sérum antidiphtérique, on obtient de longues et élégantes chaînettes formées de diplocoques à gros grains. Dans les vieilles cultures ce diplocoque prend des formes allongées.

Inoculé à différents animaux (cobayes et lapins) dans les veines, le péritoine ou sous la peau, il s'est montré complètement dépourvu de virulence.

2° Essais de culture a l'autopsie.

Le sang du cœur, le pus péritonéal, le pus bronchique ont été ensemencés et inoculés.

Il nous a été impossible d'isoler le diplocoque, et nos cultures ont toujours été envahies par le colibacille. Un lapin inoculé dans la veine avec une culture de pus bronchique est mort d'infection colibacillaire.

Par examen direct il était facile de voir dans le pus péritonéal et surtout dans le pus bronchique de nombreux diplocoques. De même les cultures impures nous ont fait voir, au milieu de colibacilles de nombreux diplocoques.

3° Examen histologique des organes d'Yvonne M...

a) *Foie*. — Les cellules hépatiques présentent une dégénérescence graisseuse très avancée et qu'explique assez la triple infection eberthienne, diplococcique et colibacillaire. On voit autour de certains espaces portes une réaction inflammatoire, assez analogue à celle signalée dans le foie d'Adrienne A... et des lapins 102 et 112. On peut également voir de petits nodules inflammatoires dont la partie centrale est nécrosée et seulement infiltrée de quelques cellules conjonctives. Par la méthode de Gram, nous n'avons pas vu de diplocoques au milieu de ces petits foyers de nécrose, mais nous en avons mis en évidence dans les vaisseaux où ils se présentent comme précédemment.

b) *Reins*. — Sont peu altérés. Pas de réaction inflammatoire ni d'abcès.

c) *Poumons*. — Il n'existe pas de foyers de bronchopneumonie, mais des lésions de bronchite atteignant les moyennes et les petites bronches. Sur une coupe on voit que la couche épithéliale est presque complètement desquamée et les cellules épithéliales se trouvent disséminées au milieu des globules de pus. Cette bronchite superficielle ne s'accompagne pas de lésions profondes : les vaisseaux bronchiques sont congestionnés mais il n'y a pas d'altération de la couche musculaire, des glandes ni du cartilage.

Les lobules pulmonaires voisins présentent seulement une légère réaction inflammatoire.

Par la méthode de Gram, on voit à l'intérieur de la

bronche de très nombreux diplocoques qui, par places, donnent l'aspect d'une culture pure.

d) Sur une coupe de la paroi ventriculaire gauche, on voit le péricarde légèrement épaissi. Le myocarde est peu altéré, cependant la striation est peu nette, les vaisseaux sont congestionnés et il existe quelques tractus de tissu conjonctif jeune. L'endocarde qui, à l'œil nu, paraissait sain, présente, par places, un léger épaississement. Nous avons pu voir sur une coupe un petit fragment de caillot sanguin adhérent à l'endocarde et se laissant pénétrer par des cellules conjonctives allongées, en voie de prolifération et venant de l'endocarde.

Par la méthode de Gram il est facile de voir de nombreux diplocoques auréolés; au niveau d'un repli de l'endocarde (fig. 6, pl. VIII) on voit nettement une dizaine d'éléments diplococciques, auréolés, et tels que ceux observés dans les vaisseaux du foie d'Adrienne A... et des lapins 102 et 112.

Nous n'avons pas observé de diplocoques dans le myocarde.

III. — DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE

Comment interpréter les faits que nous venons de relater?

Tout d'abord un point reste hors de doute : c'est que chez les quatre enfants dont nous venons de donner l'histoire clinique, il s'agissait bien de fièvre typhoïde. Dans l'observation III, le séro-diagnostic, longtemps négatif, n'est devenu faiblement positif que dans les derniers jours de la maladie, mais les lésions intestinales trouvées à l'autopsie ne laissent aucun doute sur le diagnostic de dothiénentérie.

Ce point étant acquis, s'agit-il de formes prolongées de fièvre typhoïde avec symptômes toxiques graves caractérisés par les érythèmes et les vomissements? Pour nous il s'agit d'une infection secondaire et le diplocoque isolé à l'autopsie d'Adrienne A... doit être considéré comme l'agent de cette infection surajoutée. Nous en voulons comme preuve, l'iden-

tité des lésions du foie observées chez Adrienne A... et expérimentalement chez les lapins 103 et 112. La grande virulence du diplocoque pour le lapin ne peut guère laisser supposer qu'il s'agit d'un simple saprophyte développé après la mort. Sa présence dans les organes d'Adrienne A... et d'Yvonne M... ainsi que dans l'urine de cette dernière pendant la vie nous semblent enfin être des raisons suffisantes pour penser que ce germe est bien la cause de l'infection secondaire, dont les vomissements et l'érythème ont été les manifestations cliniques les plus frappantes.

Quel est ce diplocoque? Il est toujours très délicat d'identifier un microbe. Nous nous contenterons de comparer ses caractères avec ceux des espèces microbiennes avec lesquelles il pourrait être confondu.

Tout d'abord nous avons pensé être en présence du *streptocoque*, mais la mort rapide en 15 heures du premier lapin inoculé (n° 95) a éveillé notre attention. Nous n'avons jamais isolé, jusqu'à présent, de streptocoque aussi virulent pour le lapin, avant tout renforcement. Les cultures du sang de ce lapin sur gélose, donnant des colonies beaucoup plus grandes que celles du streptocoque, le groupement staphylococcique de ces cultures, leur teinte jaune paille nous ont fait penser qu'il ne saurait s'agir d'une variété de streptocoque.

Il ne saurait non plus être question du *pneumocoque*.

Notre hésitation a été beaucoup plus grande vis-à-vis du staphylocoque et notamment du *staphylocoque doré*. Cependant nous notons quelques différences.

a) La teinte des cultures sur gélose est un peu spéciale : elle est jaune paille et non dorée.

b) Certaines cultures sur gélose se présentent sous forme de petites colonies translucides, en goutte de rosée (culture du sang du cœur d'Adrienne A...). Par les réensemencements on peut revenir au type le plus fréquemment observé.

c) Le lait est faiblement coagulé, parfois pas du tout.

d) La gélatine n'est pas liquéfiée.

e) Dans le sérum antidiphtérique les cultures se présentent au microscope sous forme de longues chaînettes, ce que

nous n'avons pas observé avec des échantillons de staphylocoques ensemencés dans les mêmes conditions.

f) Ce diplocoque est extrêmement virulent pour le lapin en inoculation intra-veineuse.

Par l'inoculation sous-cutanée, il ne détermine pas d'abcès chaud. De même chez le cobaye.

g) Il tue généralement les animaux par septicémie : on le retrouve dans le sang et on constate fréquemment des épanchements clairs, citrins, dans les séreuses (péritoine, plèvres, péricarde). La formule leucocytaire de ces épanchements est caractérisée par de la mononucléose.

h) On ne retrouve pas, dans ces cas de septicémie, les abcès miliaires du rein si fréquents dans les cas de staphylococcie (Widal et Meslay[1], Hirtz et Delamarre[2]).

Ce diplocoque se rapproche de l'*entérocoque* par ce fait que dans les vieilles cultures, son aspect change et qu'il tend à prendre une forme bacillaire. Mais nous notons, d'autre part, d'assez grandes différences :

a) Les cultures sur gélose ne sont guère comparables.

b) L'entérocoque ne pousse pour ainsi dire pas sur pomme de terre.

c) L'entérocoque cultivé dans certains milieux et notamment dans le bouillon avec addition de bichromate de potasse prend des formes allongées que nous n'avons pas observées.

d) L'entérocoque est virulent pour la souris; le diplocoque ne l'est pas d'une façon constante, en tous cas, moins que pour le lapin.

Nous avons eu tout récemment l'occasion d'isoler dans le liquide céphalo-rachidien d'un enfant un microbe que nous pensons être l'entérocoque. Il diffère par bien des points dn diplocoque isolé par nous dans la précédente observation.

Voici, en quelques mots, cette observation :

1. Widal et Meslay, Ulcère rond développé au cours d'une pyohémie à staphylocoques (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, mars 1897).

2. Hirtz et Delamarre, Staphylococcie généralisée (*Presse médicale*, 1901, t. II, p. 333).

Maurice M.., 10 ans, entre salle Albert, n° 8 (service du Dr Leroux), le 26 juin 1903.

Père mort tuberculeux, un frère mort à 22 mois de méningite; un autre mort de péritonite avec accidents méningés.

Le malade a déjà eu des crises nerveuses de caractère indéterminé. Il y a quinze jours, angine avec fièvre et phénomènes d'embarras gastrique. Le 25 juin au matin, l'enfant est pris brusquement de convulsions et perd connaissance. A son arrivée à l'hôpital, il est dans le coma complet. La tête est renversée en arrière, on constate de la contracture de la nuque, de la mâchoire et des membres supérieurs : la tête est agitée de secousses convulsives; pupilles dilatées; boutons d'herpès à la commissure labiale droite, raie méningitique; rétention d'urine qui force à souder le malade; légère quantité d'albumine dans les urines; les réflexes sont abolis. L'auscultation du sommet droit est suspecte; gros ronchus à gauche. L'auscultation du cœur est difficile. Température matin 38°, soir 41°,5. Pouls 152.

On fait une ponction lombaire, à droite, qui permet de retirer 10 centimètres cubes de liquide rosé. En présence de cette coloration, nous pensons à une piqûre veineuse, cependant nous sommes frappés de ce fait que le liquide est aussi coloré à la fin de la ponction qu'au début.

27 juin. On refait une nouvelle ponction lombaire à gauche, cette fois. On obtient de nouveau un liquide rosé dont la coloration est identique au début et à la fin de l'opération.

L'état général est le même et l'enfant meurt avec une forte hyperthermie le 27 juin au soir. L'autopsie n'a pu malheureusement être faite.

Le liquide céphalo-rachidien centrifugé nous a montré de nombreux globules rouges, de nombreux lymphocytes et quelques polynucléaires.

Ensemencé sur bouillon, il détermine au bout de 24 heures un trouble léger. La culture examinée donne l'aspect de l'entérocoque.

Sur gélose au bout de 36 heures, apparition de petites colonies translucides.

Sur gélatine, traînée blanchâtre le long de la piqûre. Pas de liquéfaction.

Sur pomme de terre, pas de développement apparent.

Le lait n'est pas coagulé.

Un lapin a reçu dans la veine de l'oreille 5 centimètres cubes d'une culture en bouillon. Il a survécu ainsi qu'une souris inoculée avec un centimètre cube de culture.

Nous trouvons de grandes analogies entre le diplocoque isolé par nous, et le *diplococcus hemophilus* isolé par Deguy[1] dans les infections métadiphtériques.

1. Nous remercions vivement notre collègue et ami Deguy des renseigne-

Même tableau clinique, caractérisé par les vomissements et les érythèmes. Même contagiosité extrême. Mêmes caractères des cultures sur bouillon, gélose, pomme de terre, gélatine. Les échantillons isolés par Deguy se sont montrés moins virulents que le nôtre pour le lapin. Mais Deguy insiste sur la grande fréquence de la thrombose cardiaque. Il a également remarqué, comme nous, la mononucléose des épanchements liquides des séreuses, Deguy décrit deux variétés de son diplocoque : le perlucidus et l'albus. Pour nous, ces deux espèces doivent être confondues et nous avons vu des colonies de perlucidus se transformer en albus. Du reste, qu'il nous soit permis d'ajouter que Deguy a actuellement tendance à accepter cette opinion. Rappelons enfin que Deguy note la coloration jaune de chrome d'une de ses cultures sur gélose. Depuis il en a observé d'autres exemples.

Il nous reste une dernière question à envisager : le diplocoque de Deguy est-il une variété d'entérocoque et, d'autre part, l'entérocoque peut-il se transformer en staphylocoque, comme le laisse entendre Jouhaud[1] ?

Nous n'avons pas les éléments pour résoudre actuellement ce problème, mais nous ne pensons pas, pour notre part, que les faits acquis soient suffisants pour détruire toute idée de spécificité microbienne.

Nous remarquerons, en terminant, que depuis 1899, les diplocoques sont rencontrés de plus en plus fréquemment. Il s'agit peut-être d'une infection qui tend à se généraliser et à venir compliquer plus souvent qu'autrefois certaines infections, telles que la fièvre typhoïde et la diphtérie, et à modifier ce que l'on est convenu d'appeler le génie épidémique.

ments qu'il a bien voulu nous donner sur ces différentes variétés de diplocoques.

1. Jouhaud, *loc. cit.*, p. 125.

CONCLUSIONS

I. — On peut observer au cours ou dans la convalescence de la fièvre typhoïde des accidents graves caractérisés cliniquement par des vomissements et des érythèmes polymorphes, et se présentant généralement sous forme épidémique.

II. — Ces accidents ne relèvent pas de la fièvre typhoïde mais d'une infection surajoutée.

III. — L'agent de cette infection secondaire, dans les cas par nous observés, paraît être un diplocoque, très analogue au *diplococcus hemophilus* décrit par Deguy dans les infections métadiphtériques, et se rapprochant par quelques-uns de ses caractères de l'entérocoque de Thiercelin.

EXPLICATION DE LA PLANCHE VIII

Fig. 1. — Culture en bouillon de 24 heures. Coloration par le Gram. Gross. 800 diamètres.

Fig. 2. — Culture sur gélose de 24 heures. Gram. Gross. 800 diamètres.

Fig. 3. — Culture en sérum antidiphtérique de 48 heures. Gram. Gross. 800 diamètres.

Fig. 4. — Coupe du foie du lapin n° 103. Coloration au picro-carmin. On voit un des nodules inflammatoires, qui existaient nombreux. Gross. 220 diamètres.

Fig. 5. — Coupe du foie d'Adrienne A... (obs. II). Coloration au picro-carmin. On voit un nodule inflammatoire très comparable à ceux obtenus expérimentalement. Gross. 220 diamètres.

Fig. 6. — Coupe du cœur d'Yvonne M... (obs. III). Coloration au picro-carmin et par la méthode de Gram. Au niveau d'un repli de l'endocarde, on voit plusieurs diplocoques auréolés. Gross. 800 diamètres.

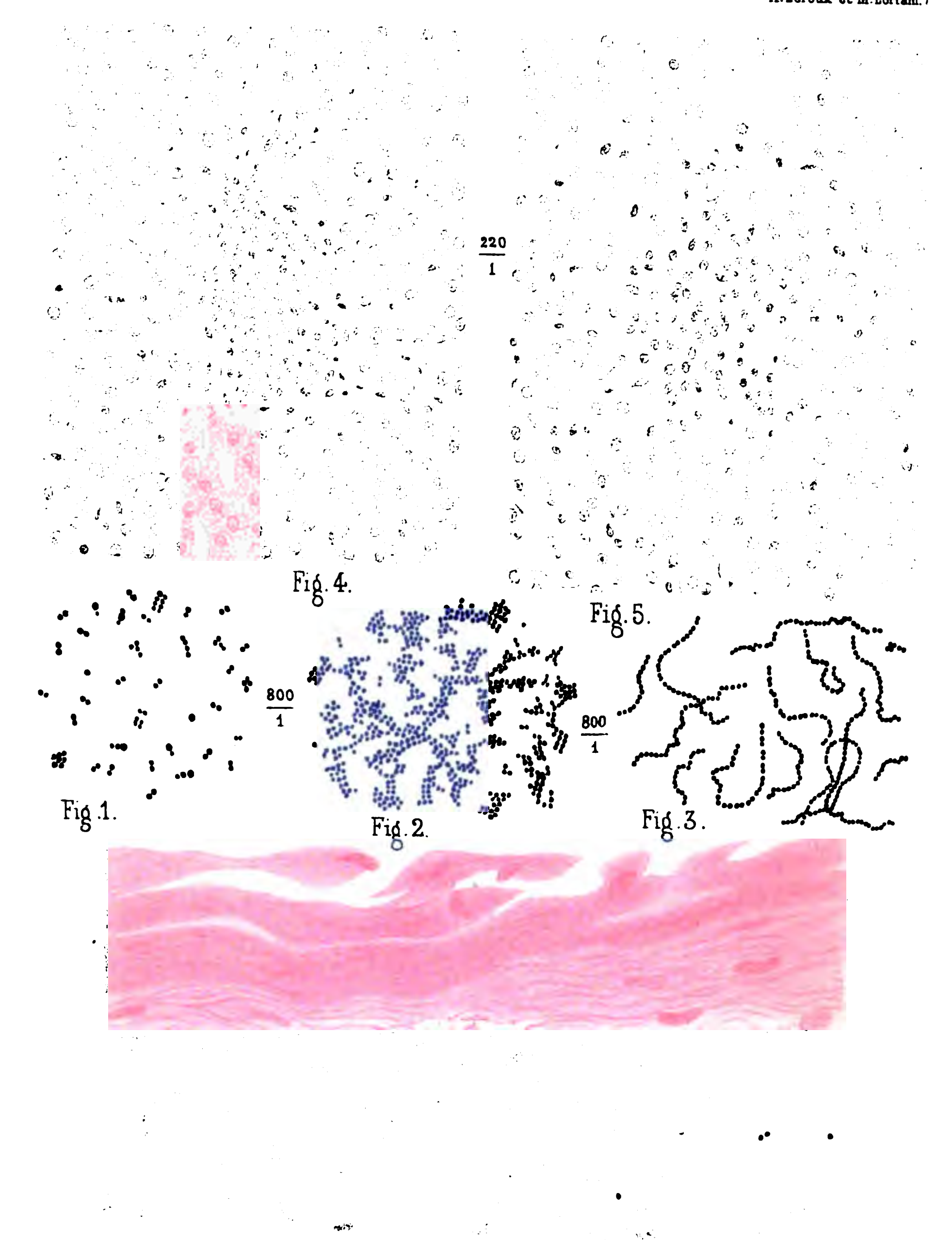


Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 6.

A. Karmanski, del.

Masson & Cie, éditeurs.

V Roussel, lith.

Imp. L. Lafontaine Paris.

III

CYTOLOGIE NERVEUSE D'UN CAS DE TÉTANOS

PAR

M. LAIGNEL-LAVASTINE

« Le tétanos, dit M. Vaillard [1], ne comporte aucune lésion spéciale, actuellement appréciable par nos moyens d'étude. Les centres nerveux et les nerfs périphériques, comme d'ailleurs les muscles et les viscères, ne présentent pas d'altérations constantes. »

« Les altérations du système nerveux, dit M. Wurtz [2], sont très inconstantes et ne présentent aucun caractère de spécificité. »

Ces conclusions découlent des résultats contradictoires publiés jusqu'alors et engagent à de nouvelles recherches. Les examens anatomo-cliniques, faits avec les techniques récentes de l'histologie fine, sont encore relativement peu nombreux. Les multiples travaux, entrepris sur les altérations des cellules nerveuses dans le tétanos expérimental, ont rejeté dans l'ombre l'anatomie pathologique du tétanos de l'homme.

Pour très complexe et très difficile qu'elle soit, liée à des facteurs divers et souvent contingents, celle-ci nous paraît cependant ne devoir pas être négligée, car ce n'est que par la réunion et la comparaison d'un grand nombre d'examens que l'on pourra faire le départ entre les lésions habituelles

1. *Traité de méd. et de thérapeut.*, II, p. 703.
2. *Manuel de méd.*, IX, p. 172.

et les lésions occasionnelles et pénétrer dans le déterminisme de l'intoxication tétanique.

C'est donc à titre de document isolé, et non en vue d'une synthèse des lésions nerveuses tétaniques, que nous décrivons ici l'aspect présenté par les cellules nerveuses et les nerfs dans un cas de tétanos humain.

Ce cas est une observation typique de tétanos aigu.

Un charretier, âgé de 35 ans, se blesse à l'avant-bras. La plaie, souillée de terre, est mal pansée. Huit jours plus tard éclatent des convulsions. Trente-six heures après, le malade est amené à l'hôpital : on constate du trismus, de la dysphagie, un opisthotonos léger, une contracture généralisée des membres et des convulsions. Température : 40°,6. Pouls : 160. La mort survient cinq heures plus tard.

A l'autopsie, faite en hiver trente heures après la mort, le sang non coagulé, très abondant, coule de tous les viscères. Des fragments des divers organes sont prélevés pour l'examen histologique [1].

Du système nerveux central, les deux lobules paracentraux, le bulbe, la moelle cervicale, du sympathique, les ganglions semi-lunaires sont immédiatement fixés par l'alcool en vue de la méthode de Nissl, tandis que des grands splanchniques, l'un, le gauche, est fixé pendant trois heures par les vapeurs d'acide osmique en vue de la méthode de Weiss [2] et l'autre, le droit, est fixé par les mêmes vapeurs pendant vingt-quatre heures selon la méthode ordinaire.

Les nerfs splanchniques nous ont paru sains, mais les aspects cellulaires s'écartent plus ou moins du type normal à chaque variété de cellule, dans les diverses régions.

Fibres nerveuses. — *Nerf splanchnique droit.* — Dissocié, et sur coupes perpendiculaires à son axe, il ne montre aucune altération.

Nerf splanchnique gauche. — Sur des coupes très fines, perpendiculaires à son axe, colorées par le bleu polychrome de Unna, on distingue dans les mailles du treillis verdâtre formé par l'endonèvre, les trois variétés de fibres : grosses fibres à myéline, petites fibres à myéline et fibres de Remak. A première vue, on remarque qu'un certain nombre des mailles occupées par des fibres de Remak contiennent des noyaux formés de chromatine pelotonnée, ronds, ovalaires ou réniformes. Ce sont les coupes des noyaux des cellules des fibres de Remak.

Dans ces mêmes mailles les fibres de Remak ne sont pas toujours visibles. Quand elles le sont, elles apparaissent comme un point bleu foncé, presque noir, qui se résout en grains nets semés sur un fond bleu flou, lorsque l'on regarde avec un très fort grossissement (au moins Leitz : oc. IV, obj. imm. 1/12). On trouve les mêmes aspects dans

1. Voir pour l'examen histologique complet (*Soc. anat.*, 1903).
2. *Soc. de biol.*, 1900, p. 284, 315, 577, 580.

les aires circonscrites par les petits anneaux gris et les gros anneaux noirs des gaines myéliniques. Souvent la coupe du cylindre-axe, bleue presque noire est à peine visible, accolée qu'elle est à la face interne d'une gaine myélinique, souvent elle est invisible.

La méthode de Weiss nous permet-elle de saisir une lésion sur ces coupes? Nous ne le pensons pas. Tout au plus pourrait-on noter une grande colorabilité des cylindres-axes dans lesquels l'élection de Weiss entre la substance chromatique et la substance achromatique reste très imparfaite.

Cellules nerveuses. — Nous avons constaté les lésions les plus accentuées au niveau des grandes cellules pyramidales de l'écorce, des cellules motrices du noyau dorsal du vague et des cellules du noyau de Burdach.

Les lésions sont très légères dans les cornes antérieures de la moelle et nulles dans le noyau de l'hypoglosse et les ganglions semilunaires.

Grandes pyramidales de l'écorce (fig. 1). — Elles ont un aspect très particulier Leurs grains chromatiques, très diminués de nombre, sont rejetés à la périphérie de leur protoplasma, dans les aisselles des dendrites pourrait-on dire. Il en résulte que les bords des divers prolongements se continuent les uns avec les autres dans le protoplasma cellulaire en formant des arcs à concavité périphérique qui embrassent les amas chromatiques serrés contre les bords cellulaires devenus convexes. Sur les coupes colorées à la thionine, on s'aperçoit que le protoplasma, débarrassé de ses grains chromatiques, n'est pas homogène, mais est coloré en violet rose sous la figure d'une masse spongieuse, et ce treillis violet rose s'étire dans les prolongements et pénètre le noyau dont le nucléole seul reste intact. Sur des coupes particulièrement heureuses où ce treillis violet rose est très net, on ne peut s'empêcher de le rapprocher du spongioplasma des cellules glandulaires.



Fig. 1. — Leitz. oc. II. Obj. imm. 1/12. Grande pyramidale du lobule paracentral.

Ce spongioplasma nerveux, comme une éponge que l'on presse, semble exprimer l'hyaloplasma vers la périphérie. Le noyau est réduit au nucléole, mais il n'a pas changé de place.

Un point à noter est la colorabilité plus nette qu'à l'état normal des prolongements.

Si certaines cellules pyramidales paraissent tout à fait normales, d'autres sont à un degré encore plus accusé d'altération. Elles sont entourées de petites cellules rondes qui entament leurs bords qui deviennent crénelés.



Fig. 2. — Leitz. oc. 11, obj. 2, demi-schématique. Moitié de la coupe du bulbe passant par l'origine réelle du vague.

XII. Noyau de l'hypoglosse.
X. Noyau dorsal du vague.
I. Noyau intercalé.
A. Noyau ambigu.
B. Noyau de Burdach.

Cette neuronophagie indique qu'elles sont vaincues par l'intoxication. Cette constatation est intéressante au point de vue théorique. Survenant secondairement aux altérations cellulaires primordiales, la neuronophagie se montre beaucoup plus comme un moyen d'éliminer des éléments vaincus que comme un procédé d'attaque. Isolée de tout phénomène diapédétique, elle apparaît ici nettement et uniquement due aux cellules de névroglie, sans aucune participation des lymphocytes.

Cellules du bulbe. — Les différences dans les lésions, déjà perceptibles dans les grandes pyramidales de l'écorce, sont frappantes dans les cellules des noyaux bulbaires.

Sur une coupe passant par la partie moyenne des olives, on est immédiatement frappé d'un contraste entre les altérations des cellules des noyaux du vague et l'intégrité des cellules du noyau de l'hypoglosse (fig. 2).



Fig. 3. — Même grossissement. Cellule du noyau dorsal du vague (X).

Les *cellules motrices* (fig. 3 : X) *du noyau dorsal du vague* (fig. 2 : X) ont conservé leur forme, mais les grains chromatiques amincis n'existent qu'à la périphérie; la partie centrale du protoplasma est plus au moins complètement décolorée et se continue avec la rangée périphérique des blocs chromatiques par des stries de couleur dégradée. Ce noyau, dont la limite est nette et le nucléole normal, est légèrement teinté et est un peu refoulé vers l'un des pôles cellulaires.

Ces altérations qui sont, à quelque nuance près, généralisées à toutes les cellules du *noyau dorsal* se retrouvent dans le *noyau ambigu* (fig. 2 : A) et dans le *noyau intercalé* (fig. 2 : I).

De même ordre, mais à un degré plus accentué, elles existent dans un certain nombre de cellules du *noyau de Burdach* (fig. 2 : B).

Celles-ci ont l'aspect bien connu (fig. 5 : B) : déformation globuleuse, hyperchromie diffuse, chromatolyse centrale, migration périphérique du noyau avec début de caryolyse. Cet aspect n'existe à ce degré que sur quatre à six cellules par coupe de chacun des deux noyaux. Les autres sont normales ou aux premiers stades de la déformation.

Contrastant avec ces lésions cellulaires, les cellules du *noyau de l'hypoglosse* (fig. 2 : XII et fig. 4) ont leur aspect tout à fait normal.

Fig. 5. — Même grossissement. Cellule du noyau de Burdach (B).

Cellules médullaires. — Contrairement à ce qu'on aurait pu penser *a priori*, les lésions cellulaires sont très légères dans la moitié supérieure de la moelle cervicale qui seule a été examinée.

Les *cellules radiculaires antérieures* ont leurs grains chromatiques très nets et très fortement colorés; leur forme est généralement normale; quelques éléments sont très légèrement globuleux.

Plus atteint que le protoplasma, le noyau a des limites diffuses et est assez fortement coloré. C'est le début de la caryolyse.

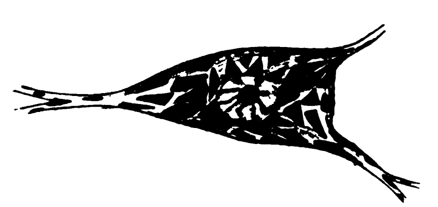


Fig. 4. — Leitz. oc. II. obj. imm. 1/12. Cellule du noyau de l'hypoglosse (XIII).

Les *cellules de la base de la corne antérieure* ont leur protoplasma normal, mais leur noyau est coloré.

Les *cellules de la corne postérieure* ont aussi leur protoplasma normal, mais leur noyau a des limites peu nettes.

Les *cellules des ganglions semi-lunaires* sont presque toutes normales : quelques-unes, à bords onduleux, ont un protoplasma gryochrome, dont les grains, mal répartis, dessinent des figures de vacuoles ou de fissures, mais un examen prolongé montre, en faisant varier la vis micrométrique, qu'il n'y a aucune solution de continuité dans le protoplasma.

En résumé, dans notre cas, il existe des lésions cellulaires; elles sont d'autant plus nettes que les éléments sont

plus élevés dans la hiérarchie fonctionnelle : nulles dans les cellules sympathiques, limitées au noyau dans les cellules médullaires, elles sont diffuses dans les cellules de certains noyaux bulbaires, et donnent un aspect très spécial aux cellules pyramidales.

La grande objection faite à ces sortes d'études est la cause d'erreur due à la cadavérisation. Comme nous l'avons montré ailleurs [1], les lésions cadavériques n'ont pas cet aspect. De plus, les lésions cadavériques ne se localisent pas avec cette rigueur à certains territoires. Elles ne donnent jamais les figures bulbaires que nous avons représentées.

1. Faure et Laignel-Lavastine, *Soc. de neurol.*, 9 juin 1901 ; — *Rev. neurol.*, p. 562 ; — *Soc. de neurol.*, 7 nov. 1901 ; — *Rev. neurol.*, p. 1083.

IV

SUR LES LÉSIONS DES CANAUX BILIAIRES INTRA ET EXTRALOBULAIRES ET DES CELLULES HÉPATIQUES DANS LA RÉTENTION DE LA BILE

PAR

M. V. CORNIL

(PLANCHE IX)

I. — COAGULATIONS MICROSCOPIQUES OBSERVÉES DANS LES CANALICULES BILIAIRES INTRALOBULAIRES OU INTERCELLULAIRES ET DANS LES CELLULES DU FOIE

Il y a quatre ans, j'eus l'occasion d'examiner un foie atteint de kyste hydatique et de cirrhose avec rétention partielle de la bile. Un certain nombre des îlots étaient d'un vert intense, qui résistait à l'action de l'alcool et de l'éther. Les préparations de ces îlots montraient une réplétion et distension de tous les canalicules biliaires intralobulaires. Ces préparations ont servi aux démonstrations du cours. Les travées hépatiques, généralement formées de deux cellules de front, montraient entre elles, au milieu des travées, des canalicules dont le trajet était indiqué par des grains ou des tronçons cylindriques très fortement colorés en vert. Ces canalicules, marqués par les coagulations qu'ils contenaient, suivaient la direction des travées cellulaires, envoyaient des prolongements latéraux entre les cellules contiguës ou bien ils formaient un réseau à mailles très fines au milieu

de la travée (t, fig. 1). Ils restaient éloignés des vaisseaux capillaires sanguins (c, c fig. 1) qu'ils ne touchaient ni ne pénétraient jamais.

Les canalicules étaient remplis par des coagulations ayant la forme de petits bâtonnets ou de grains disposés bout à bout; parfois on rencontrait des grains plus volumineux ayant de 8 à 10 μ de diamètre. Ces concrétions denses, dures, hyalines, donnant la sensation de petits calculs, sont très fortement colorées en vert.

Lorsqu'une travée cellulaire, au lieu d'être vue en long,

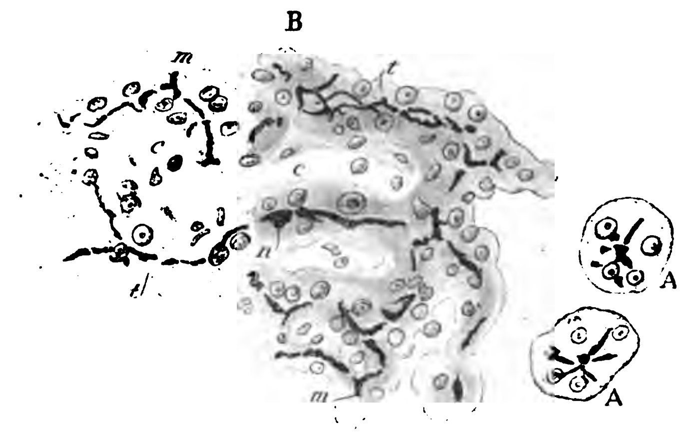


Fig. 1. — Coupe du foie dans un ilot de rétention biliaire. (Grossissement de 350 diamètres.)

A, *A*, deux travées hépatiques coupées en travers montrant en leur centre le canal biliaire central qui envoie des prolongements entre les cellules hépatiques de la travée. *B*, plusieurs travées hépatiques sectionnées suivant leur longueur.
t, travée hépatique au milieu de laquelle cheminent les canaux biliaires centraux, *m*, *m*; *n*, une concrétion arrondie et volumineuse; *c*, *c*, vaisseaux capillaires interposés aux travées de cellules hépatiques.

est coupée en travers, on observe à son centre la coupe d'un canalicule biliaire d'où émanent, comme des rayons, des canalicules qui séparent les cellules voisines (voir A, A, fig. 1). Parfois même, des prolongements filiformes ou granuleux paraissent entrer dans le protoplasma d'une cellule hépatique.

Lorsque la pièce a été fixée à l'alcool, la couleur verte du

contenu des canalicules persiste quelle que soit la couleur employée pour teinter la préparation.

Les grains et masses allongées ou arrondies contenues dans les canalicules donnent l'impression de coagula solides, de petits calculs muco-biliaires.

M. Browicz[1] et M. Ciechanowski[2] ont publié le résultat d'examens microscopiques où ils ont trouvé, dans les cas de cancer, de cirrhose ou d'adénome avec rétention de la bile dans le foie, des concrétions intra-canaliculaires dans le protoplasma des cellules hépatiques elles-mêmes.

Depuis cette époque j'ai eu l'occasion d'examiner plusieurs faits de cirrhose et de cancer du foie ou des voies biliaires et j'ai constaté, avec la réplétion par places des canaux intercellulaires, la présence de canalicules très fins présentant des grains colorés ou des coagulations volumineuses dans le protoplasma même des cellules hépatiques. Les cellules qui offrent ces granulations et canalicules dans leur protoplasma renferment un seul ou deux noyaux; parfois le noyau de ces cellules n'est pas visible.

Si l'on se reporte à la planche IX, on verra dans les figures 1 et 2 les types de la rétention dans les canaux biliaires intercellulaires de concrétions muco-biliaires colorées en vert intense qui forment un réseau entre les cellules (*t'* fig. 1) en un canal unique *t* au centre d'une travée cellulaire. Les travées *t*, *t'*, sont bien limitées par leurs vaisseaux capillaires *c*, *c'* que les capillicules biliaires ne paraissent pas pénétrer.

Dans la figure 2 qui se rapporte à une cirrhose, le tissu conjonctif *c* est assez épaissi: nous voyons en *a* et en *g* des coupes de canaux biliaires au centre de deux travées hépatiques; en *a* les cellules hépatiques *b* sont très régulièrement rangées autour du canal qui est rempli par une seule concrétion; en *g* le canal, assez grand, contient plusieurs concrétions.

1. Browicz, Einige Bemerkungen über die Laberzelle, extrait du *Bulletin de l'Académie des Sciences de Cracovie*, février 1902.

2. Ciechanowski, Ueber intracelluläre Secretions vorgänge in Leberadenomen und Adenocarcinomen (*Bulletin de l'Académie des Sciences de Cracovie*, 9 juillet 1900).

Dans cette même planche IX, j'ai dessiné des cellules hépatiques dont le protoplasma présente de grosses concrétions semblables à celles qui existent dans les conduits extracellulaires. Ces concrétions dessinent aussi de véritables conduits biliaires irréguliers contenus dans le protoplasma des cellules hépatiques.

Les cellules *a*, *c*, *d*, *e* vues sur une coupe et unies les unes aux autres contiennent toutes dans leur protoplasma des canaux ramifiés, anastomosés, pleins de concrétion d'un vert intense. Les cellules *g* et *f* possèdent deux noyaux. Il en est de même de la cellule isolée *b* qui a deux noyaux et des concrétions canaliculaires contenues dans le protoplasma.

Dans les observations de cancer du foie ou des voies biliaires, le maximum de la coloration par la bile s'observe généralement au centre des lobules. C'est là, autour des veines sus-hépatiques, qu'on trouve le plus grand nombre des canalicules intercellulaires remplis de coagulations. Il y en a cependant, mais en moins grand nombre, à la périphérie des îlots. On observe aussi de grosses coagulations dans quelques-uns des canaux biliaires interlobulaires.

Ces masses muco-biliaires sont donc partielles et n'occupent que très rarement tout un îlot. La rétention est disséminée et localisée surtout dans le centre des îlots, ce qui prouve bien nettement que ce sont les cellules hépatiques elles-mêmes qui sécrètent la bile et que le rôle des canaux interlobulaires consiste simplement à l'excréter. Nous en avons une nouvelle preuve dans l'observation suivante où la vésicule et les canaux extra-hépatiques manquaient absolument.

J'ai pu en effet examiner un cas de rétention de bile par suite de l'absence congénitale des voies biliaires extra-hépatiques.

Le 27 mars 1903, MM. Kirmisson et Hétier ont présenté à la Société anatomique le foie d'un nouveau-né mort d'ictère douze jours après sa naissance et qui n'avait aucun vestige de vésicule ni de canaux hépatique et cholédoque. Ce foie avait été conservé dans la liqueur de Müller.

J'en ai examiné un segment après l'avoir fait durcir dans l'alcool et l'avoir monté dans la celloïdine.

La périphérie des lobules montrait, autour des branches de la veine porte, des canaux biliaires de volume normal, avec leurs cellules cylindriques et parfois une coagulation biliaire dans leur lumière. Comme chez les nouveau-nés, le tissu conjonctif des espaces portes contenait beaucoup de cellules allongées à noyaux ovoïdes. Dans beaucoup d'îlots on trouvait, surtout à leur centre, autour des veines centrales, une infiltration des cellules hépatiques par du pigment biliaire.

Au centre des travées de cellules ainsi pigmentées, les canaux biliaires intralobulaires présentaient une dilatation souvent remplie d'une coagulation biliaire homogène envoyant des prolongements plus minces entre les cellules de la même travée.

Ces coagulations sont de volume variable ; il y en a de très volumineuses, parfois aussi grosses que le noyau d'une cellule hépatique ou même qu'une cellule hépatique avec son protoplasma. Souvent on suit ces coagula suivant une certaine longueur et alors ils sont séparés en plusieurs petits tronçons arrondis ou cylindriques, denses, homogènes.

Leur couleur est brune parce qu'ils ont été teintés par la liqueur de Müller ; ils n'ont pas la belle couleur verte des foies conservés dans l'alcool. Les coupes colorées à l'hématoxyline montrent les coagula de la même couleur à peu près que les noyaux. La fuchsine picriquée les différenciait mieux par la couleur brune qu'ils prenaient.

Nous les avons vus surtout dans la partie centrale des lobules, autour des veines sus-hépatiques. Les canaux biliaires périlobulaires en présentaient moins souvent et les canalicules intralobulaires de la périphérie des lobules en étaient rarement remplis.

Ces coagulations muco-biliaires étaient disséminées dans les îlots qu'elles n'occupaient que partiellement.

La figure 4 de la planche IX se rapporte à ce fait de rétention par absence congénitale des voies d'excrétion de la bile. Il s'agit là de lésions tout à fait semblables au dessin

des figures 1 et 2. Les canaux centraux des travées hépatiques *c*, *c'*, *c''*, *d*, *e*, remplis de coagulations vertes, sont régulièrement entourés de cellules hépatiques le plus ordinairement pigmentées.

II. — LÉSIONS DES CANAUX BILIAIRES EXTRA-LOBULAIRES

On sait que dans toutes les cirrhoses, quelle que soit leur origine et leur variété, les canaux biliaires interlobulaires ou extra-lobulaires, se développent d'une façon numériquement considérable, en s'anastomosant les uns avec les autres dans tout tissu conjonctif nouveau.

J'ai attiré sur ce point, il y a près de quarante ans, l'attention des anatomo-pathologistes, dans un mémoire relatif à la cirrhose hypertrophique. L'opinion de Sabourin sur la formation de ces canaux biliaires aux dépens des cellules des travées hépatiques est admise par la plus grande partie des auteurs. Que l'on considère une coupe transversale de travée hépatique comme en *b* (fig. 2, pl. IX) ou en *e* (fig. 4), il suffira, pour réaliser une section d'un canalicule extra-lobulaire, que les cellules hépatiques soient plus petites et cubiques, claires, comme celles qui forment le contenu de ces canaux. Ce qui montre bien encore l'origine de ces canaux aux dépens des travées hépatiques, c'est la constatation de lobules hépatiques transformés complètement en un lobule de canaux biliaires anastomosés et offrant tous la structure des canalicules interlobulaires. On rencontre cette transformation complète de certains îlots dans la cirrhose parasitaire de la vache. Elle est, chez l'homme, d'une grande rareté. C'est à ce titre que nous donnons les figures, d'après les préparations d'une cirrhose humaine, d'îlots hépatiques tout à fait transformés en des angiomes biliaires composés de gros canaux biliaires anastomosés les uns avec les autres.

La figure 2 montre, au milieu d'un tissu conjonctif épais de cirrhose, des lobules hépatiques et des lobules formés de canaux biliaires. Ces derniers, à un plus fort grossissement (fig. 3), sont très larges et tapissés de cellules d'épithé-

lium cubiques ou cylindriques. La dilatation de ces canaux anastomosés mérite la dénomination d'angiomes caverneux biliaires.

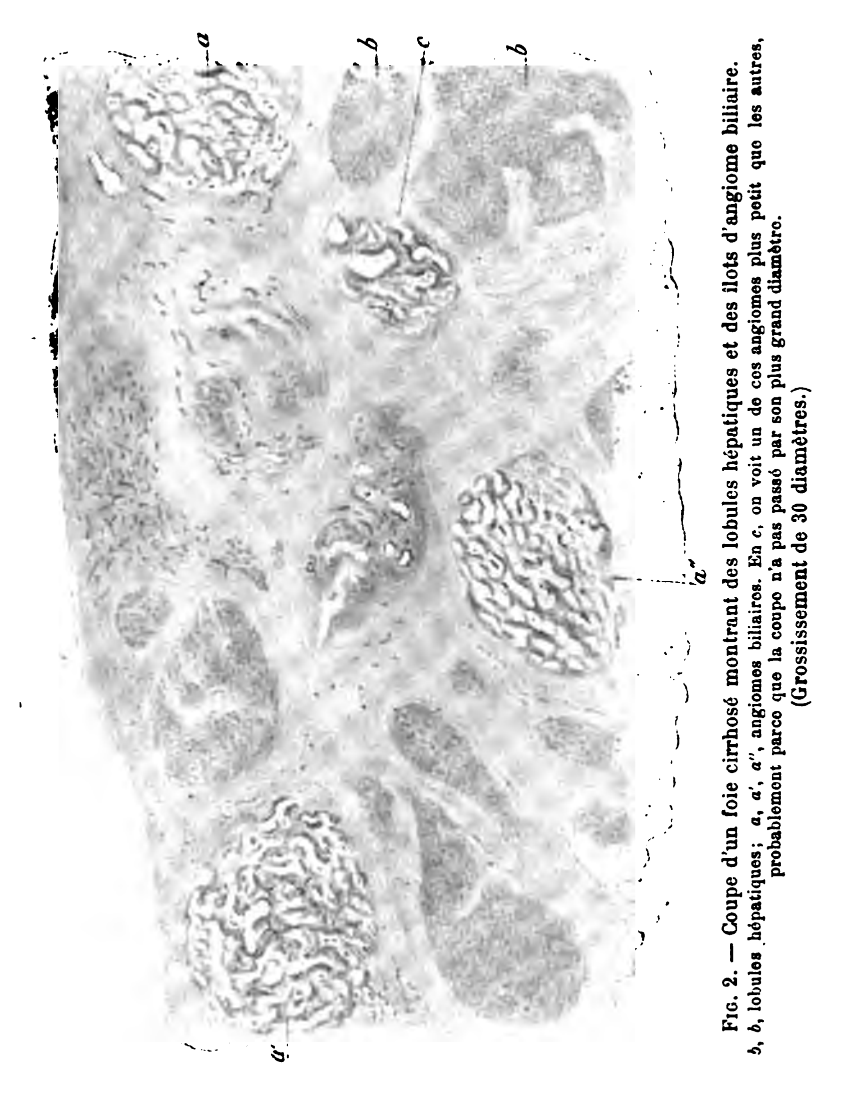


Fig. 2. — Coupe d'un foie cirrhosé montrant des lobules hépatiques et des îlots d'angiome biliaire. *b*, *b*, lobules hépatiques; *a*, *a'*, *a''*, angiomes biliaires. En *c*, on voit un de ces angiomes plus petit que les autres, probablement parce que la coupe n'a pas passé par son plus grand diamètre. (Grossissement de 30 diamètres.)

Nous venons de dire que l'opinion de Sabourin sur la provenance des néo-canalicules biliaires constants dans la cirrhose, quelle que soit sa forme, était très généralement

admise. Cependant nous avons observé l'an dernier un fait de cancer avec rétention biliaire et cirrhose du foie où les néo-canalicules résultaient d'une prolifération des cellules hépatiques à l'extrémité des travées répondant au tissu sclé-



Fig. 3. — Un de ces angiomes biliaires vu avec un grossissement de 150 diamètres.

a, *b*, cavités des conduits biliaires qui ont un diamètre relativement considérable; *a*, le contenu cellulaire formé de petites cellules cylindriques ou cubiques; *t*, tissu conjonctif très épaissi, fibreux, cirrhotique.

reux périlobulaire. Ainsi, dans la figure 5, planche IX, nous avons représenté trois travées hépatiques arrivant par leurs extrémités au niveau du tissu conjonctif épaissi *h c*. La travée *a* ne montre de prolifération nucléaire qu'en *b*; mais les travées *m* et *e* offrent en *f*, *g* une quantité de cellules de nouvelle formation, nées aux dépens des cellules hépatiques.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Plusieurs fois nous avons vu un petit canal au milieu de ces accumulations de cellules.

Les amas de cellules proliférées s'infléchissent ensuite comme en *h* (fig. 5) pour devenir perpendiculaires aux travées d'où elles émanent et parallèles au tissu conjonctif périlobulaire nouveau.

La figure 6 de la planche IX représente aussi en *f* l'extrémité d'une travée hépatique en contact avec le tissu conjonctif cirrhosé *c*.

Les néo-canalicules seraient donc uniquement dus, dans certains cas, à une hyperplasie de cellules hépatiques, qui, par leur multiplication, deviennent plus petites que ces mêmes éléments normaux.

Les canalicules périlobulaires anciens peuvent contenir, dans la rétention de la bile, du pigment et des concrétions vertes; mais il m'a paru que ces concrétions et rétentions n'étaient pas aussi communes que dans les conduits intralobulaires plus petits. On comprend que si ces derniers sont remplis de pigment et de concrétions presque solidifiées, la bile ne peut plus passer des cellules dans les canaux périlobulaires.

Les néo-canalicnles, dans la cirrhose avec rétention biliaire, contiennent assez rarement de la bile ou de petits calculs biliaires.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IX

Fig. 1. — Rétention de la bile dans les conduits intralobulaires et dans les cellules hépatiques. — Accumulation de pigment et de concrétions microscopiques dans les conduits biliaires intralobulaires ou intercellulaires.

t, coagulation biliaire dans un canal situé au centre d'une travée de cellules hépatiques limitée par les capillaires *c*, *c'*, *c''* ; en *n*, on voit un de ces calculs biliaires assez gros. *t'* coagulation remplissant le réseau de canalicules biliaires d'une travée comprise entre les deux capillaires *c*, *c'*. La plupart des cellules hépatiques contiennent du pigment biliaire; *m*, *m'*, canalicules intercellulaires; *a*, cellule hépatique à deux noyaux; *b*, cellule hépatique à un seul noyau.

Grossissement de 500 diamètres.

Fig. 2. — Rétention biliaire dans une cirrhose.

c, tissu conjonctif épaissi; *v*, un vaisseau capillaire; *a*, coagulation dans le canalicule central d'une travée hépatique dont les cellules hépatiques *b* sont pigmentées et régulièrement rangées autour du canalicule. En *g*, on a un autre canalicule central dilaté et contenant plusieurs petites concrétions.

Fig. 3. — Elle montre plusieurs cellules hépatiques dont le protoplasma est creusé de canalicules biliaires remplis de concrétions biliaires. (Grossissement de 600 diamètres.)

a, une cellule à un seul noyau dont le protoplasma volumineux présente des canalicules et des grains isolés de pigment; *f*, *g*, cellules à deux noyaux montrant peu de pigment; *e*, volumineuse cellule dont le noyau est détruit et qui renferme dans son protoplasme un réseau très manifeste de canalicules et de concrétions biliaires; *b*, une cellule isolée à deux noyaux et à protoplasma renfermant des concrétions et canaux biliaires intracellulaires. Les cellules dessinées dans cette figure proviennent d'un cancer hépatique avec rétention biliaire consécutif à un cancer stomacal.

Fig. 4. — Cette figure se rapporte à un foie de nouveau-né ictérique par suite de l'absence congénitale de conduits biliaires extra-hépatiques.

c, conduit biliaire central d'une travée composée de cellules hépatiques *a* *c'*, *c''*, *c'''*, *e*, *d*, conduits centraux du même ordre entourés de cellules hépatiques Les cellules sont en partie pigmentées; *v*, vaisseau sanguin rempli de sang.

Grossissement de 500 diamètres.

Fig. 5. — Extrémité périphérique de trois travées de cellules hépatiques au niveau du tissu conjonctif proliféré dans un cas de cirrhose du foie.

c, tissu conjonctif épaissi, vascularisé du pourtour d'un îlot hépatique; *a*, *m*, *e*, travées de cellules hépatiques. Les deux travées *m* et *e* montrent, à leur extrémité, au niveau du tissu conjonctif cirrhosé, une prolifération considérable de leurs cellules en *f* et en *g*; *h*, une travée hépatique en prolifération coupée obliquement; *v*, *v*, vaisseau capillaire.

Grossissement de 400 diamètres.

Fig. 6. — Même prolifération des cellules de l'extrémité d'une travée en contact avec le tissu conjonctif de la cirrhose à la périphérie des lobules hépatiques.

a, cellules hépatiques normales; *f*, cellules hépatiques en prolifération nucléaire; *c*, tissu conjonctif épaissi à la circonférence du lobule.

Grossissement de 400 diamètres.

V

ACTION EXERCÉE « IN VITRO » PAR LES SOLUTIONS DE CHLORURE DE SODIUM SUR L'ÉPITHÉLIUM RÉNAL

Solutions réno-conservatrices et osmo-nocives.

PAR

J. CASTAIGNE et F. RATHERY

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR DEBOVE)

(PLANCHE X)

L'étude de l'action néphro-toxique des sérums et des différents poisons, se heurte à des difficultés très grandes. Lorsque l'on injecte des solutions de substances toxiques sous la peau ou dans le torrent circulatoire et que l'on constate ensuite de l'albuminurie et des altérations rénales, on est en droit de se demander si ces lésions sont dues à des troubles de la circulation du rein ou à une action directe sur le parenchyme. On peut même, dans certains cas, supposer que le poison lèse le rein, sans agir cependant sur lui d'une façon directe : il peut, par exemple, avoir une action toxique sur le foie, et ce seront alors les déchets de cet organe insuffisant qui altéreront le rein dans son fonctionnement et sa structure. Enfin, une autre cause d'erreur existe encore, provenant de la difficulté qu'on éprouve à éviter les altérations rénales agoniques ou *post mortem*.

Pour toutes ces raisons, jointes à la difficulté d'interprétation des coupes à cause des lésions que l'on a souvent produites au niveau de l'épithélium rénal, en employant de mauvais liquides fixateurs, on conçoit que les auteurs professent des avis absolument contradictoires en ce qui concerne l'action toxique que peuvent avoir certaines substances sur les reins.

Si nous envisageons, par exemple, les opinions qui ont été émises sur l'influence qu'ont les injections de sérum normal faites à un animal de la même ou d'une autre espèce, nous voyons que pour un certain nombre d'auteurs tous ces sérums sont toxiques [pour le rein et provoquent l'albuminurie; pour d'autres, au contraire, un sérum recueilli dans de bonnes conditions et provenant d'un sujet sain, ne provoque jamais de lésions rénales à l'animal auquel on l'injecte; enfin pour Lecorché et Talamon, alors que le sérum d'un animal de même espèce n'est pas toxique pour le rein, l'injection de celui d'un animal d'une autre espèce provoque de l'albuminurie et des lésions rénales.

Cette divergence d'opinions, nous la trouvons encore en ce qui concerne les sérums expérimentalement néphrotoxiques préparés, par exemple, par injection de substance rénale de cobaye au lapin : alors que pour la majorité des auteurs le sérum du lapin devient, dans ces conditions, toxique pour le rein de cobaye, d'autres auteurs nient cette action.

Il n'est pas jusqu'aux solutions de chlorure de sodium dont il soit intéressant d'étudier l'action nocive sur le rein: les travaux récents suscités par la théorie qu'Achard a émise au sujet de l'œdème brightique ont mis en relief l'action nocive du traitement chloruré sur le rein de certains malades atteints de néphrite.

Widal, auquel revient le mérite d'avoir le premier donné cette démonstration clinique, admet, ainsi que Dufour, une action toxique du chlorure de sodium sur l'épithélium rénal; Claude croit que l'élimination exagérée des chlorures entraîne un épuisement des cellules rénales qui deviennent alors incapables de remplir leurs fonctions; Achard croit

qu'il s'agit plutôt d'une action mécanique des chlorures en excès sur le rein, mais il pense qu'il s'agit là de points « sur lesquels la lumière n'est pas faite et il les recommande à l'investigation de ses collègues ».

Pour résoudre tous ces faits litigieux de la physiologie pathologique du rein, l'idée nous est venue d'avoir recours à l'étude des lésions rénales *in vitro*.

En agissant ainsi, nous ne faisons d'ailleurs qu'appliquer au rein le procédé employé pour l'étude de l'hémolyse ; c'est aussi d'un procédé analogue que se sont servis Chantemesse et Lamy pour étudier l'action des toxines sur le muscle cardiaque.

L'application de cette méthode d'étude *in vitro* au tissu rénal nécessitait d'abord la connaissance d'un liquide non fixateur dans lequel le rein conservât sa structure normale. La connaissance de ce milieu une fois acquise, il suffirait de lui adjoindre les substances toxiques à étudier pour voir quelle action elles ont *in vitro* sur le tissu rénal.

Dans ce premier mémoire nous exposons seulement nos recherches sur le milieu réno-conservateur, en montrant toutefois, chemin faisant, comment cette étude nous a fourni des résultats intéressants sur l'histologie et la physiologie pathologique du rein.

Recherche d'un milieu réno-conservateur [1]. — L'emploi usuel des solutions de chlorure de sodium pour l'étude de l'hémolyse nous a fait choisir ce sel pour nos milieux d'étude. Nous avons donc préparé des solutions salines à des taux différents de concentration afin de savoir quelle action ils ont sur l'épithélium rénal.

Ces recherches de l'action qu'exercent les solutions salées sur le rein pouvaient être pratiquées de deux façons : ou bien en obtenant des cellules rénales par raclage, et en les soumettant à l'action des diverses solutions, ou bien en mettant en contact avec l'eau salée des petits segments de substance rénale.

Nous avons essayé ces deux procédés, mais nous reje-

1. J. Castaigne et F. Rathery, Action des solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal (*Semaine médicale*, 23 septembre 1903).

tons absolument le premier qui a sans doute le mérite d'être le plus simple, mais qui, en revanche, a le grave inconvénient d'être trop grossier, car on obtient indistinctement par le raclage aussi bien les épithéliums des tubes droits que ceux des tubes contournés et comme on ne peut pas suffisamment les différencier, il est impossible de savoir l'action qu'a l'eau salée sur chacune d'entre elles : or, nous verrons que cette action est tout à fait différente.

Nous avons donc donné, dans notre étude, la préférence au second procédé qui est beaucoup plus scientifique, mais qui est d'une exécution délicate quoiqu'il paraisse très simple *a priori*. Il suffit théoriquement, en effet, de placer des fragments de rein dans des solutions salines titrées, et d'étudier ensuite, après fixation, les altérations fines qu'ils peuvent présenter.

En application, ce procédé présente de nombreuses difficultés que nous devons exposer et contre lesquelles on devra se mettre en garde si l'on veut répéter nos expériences. Ces difficultés proviennent de ce que le tissu rénal est très difficile à fixer, et de ce que les milieux habituellement usités en histologie, sont capables à eux seuls de provoquer des lésions de l'épithélium des tubuli contorti : il faudra donc prendre les plus grandes précautions en ce qui concerne la fixation du tissu rénal.

Pour notre part, les études préalables que nous avions faites sur la fragilité de l'épithélium rénal[1] nous ont permis d'éviter cette cause d'erreur et dans ce but nous avons employé la méthode suivante pour la recherche d'un milieu réno-conservateur.

Les reins sont prélevés sur un animal qu'on vient de sacrifier à l'instant par section des carotides et immédiatement on en sectionne des fragments dont les uns sont fixés directement pour servir de préparations « témoins », les autres sont plongés immédiatement dans des solutions chlorurées portées à 37° par séjour à l'étuve. Les fragments de rein restent ainsi un temps variable au contact du liquide

1 J. Castaigne et F. Rathery, Lésions expérimentales du rein (*Arch. de méd. exp. et d'an. path.*, septembre 1902, p. 599-620).

salé, puis sont mis dans le fixateur qui pour toutes nos expériences a été le milieu de Van Gehuchten employé avec toutes les modications conseillées par Sauër tant au point de vue de la fixation que de l'inclusion.

La solution salée réno-conservatrice a été très difficile à préciser et il nous a fallu une longue série de tâtonnements avant d'arriver aux conclusions précises que nous allons formuler à son sujet. Dans une première série d'expériences les fragments de rein ont été portés dans des solutions de chlorure de sodium correspondant aux points cryoscopiques suivants : — 1°,08, — 0°,89 et — 0°,20. Après passage dans ces milieux salés, fixation et inclusion selon la méthode indiquée, on peut constater, sur les coupes des différents fragments, de notables altérations épithéliales ; mais il est très facile de noter aussi que les préparations les moins mauvaises correspondent aux morceaux qui ont séjourné dans la solution congelant à — 0°,89. La même expérience est recommencée à six reprises, et chaque fois, même en faisant varier la durée du séjour dans le liquide salé, nous obtenons les mêmes résultats. Guidés par ces premières constatations, nous avons fait ensuite une série de vingt solutions ayant des points de congélation très rapprochés et s'échelonnant de — 0°,50 à — 1°. Les préparations ainsi obtenues ressemblaient dans leur ensemble à celles des fragments de rein plongés dans le liquide à — 0°,89, sauf cependant en ce qui concerne les solutions dont les points cryoscopiques répondaient à — 0°,76 et à — 0°,80, qui donnèrent des préparations bien meilleures. Il nous fut facile ensuite, en préparant des liquides salés ayant pour point de congélation — 0°,76, — 0°,77, — 0°,78, — 0°,79 et 0°,80, de nous assurer que la solution pouvant être considérée comme idéalement réno-conservatrice, répond à celle qui congèle à — 0°,78.

En comparant les coupes provenant des fragments de rein qui ont été plongés dans cette solution avec celles des morceaux du même rein qui ont été plongés directement dans le fixateur de Van Gehuchten et qui étaient destinées à nous servir de « témoins », nous avons constaté que les coupes ayant séjourné dans l'eau salée à — 0°,78 sont les

meilleures. Comme à l'heure actuelle nos constatations portent sur plus de 100 cas, tous confirmatifs, nous sommes en droit de déduire de ces recherches toutes les conséquences qui en découlent.

Dans toutes nos préparations (pl. X, fig. 1) ainsi obtenues, l'épithélium est merveilleusement fixé : la lumière des tubes est très nette, ne contenant aucun débris cellulaire et limitée par une bordure en brosse continue; quant au protoplasma, on en distingue très nettement les granulations qui deviennent plus foncées vers la membrane basale, prenant l'aspect des stries décrites par Heidenhain. A l'union des deux portions du protoplasma, se trouve le noyau qui a conservé tous les détails de la structure.

Nous sommes donc ainsi arrivés à cette conclusion que, une solution de chlorure de sodium congelant à — 0°,78, constitue un milieu éminemment réno-conservateur, c'est-à-dire qui conserve intacte la forme et les réactions histochimiques des épithéliums du rein. Dans nos mémoires ultérieurs nous nous servirons de cette notion pour étudier *in vitro* l'action des substances toxiques.

Dès maintenant, nous voulons toutefois signaler une première déduction pratique, au point de vue de l'histologie, à laquelle nous ont conduits ces constatations : dans nos études d'histologie fine du rein, nous faisons passer maintenant les fragments de rein pendant une demi-heure dans un liquide salé congelant à — 0°,78 avant de les mettre dans le liquide de Van Gehuchten : nous obtenons ainsi des préparations qui sont bien meilleures dans leur ensemble.

Solutions salées osmo-nocives [1]. — Toutes les solutions salées qui ont un point de congélation autre que — 0°,78 produisent des altérations rénales. Si, en effet, nous examinons les coupes des fragments de rein qui ont été plongés dans des liquides salés congelant à — 0°,90 ou à — 1 degré par exemple, nous constatons que les épithéliums des tubuli

1. Cette notion que nous venons d'établir — que les solutions de chlorure de sodium sont toutes nocives pour le rein, à l'exception de celle qui est isotonique — n'est pas spéciale à ce sel; nous avons constaté que toutes les solutions salines sont nocives pour l'épithélium, par osmo-nocivité, dans les mêmes conditions que l'eau salée.

contorti sont comme ratatinés vers la membrane basale, et dans cette sorte de mouvement de recul, ils ont expulsé par expression une grande partie de leurs granulations sus-nucléaires.

Si nous envisageons maintenant les résultats obtenus avec les liquides congelant à — 0°,20 ou à — 0°,30, nous constatons que les cellules des tubes contournés sont gonflées à tel point qu'elles ont presque toutes éclaté, brisant la bordure en brosse qui n'existe plus que sous forme de parcelles discontinues, expulsant granulations protoplasmiques et noyaux, de telle sorte que la cellule n'est plus représentée que par une série de vacuoles contenant quelques rares granulations (pl. X, fig. 2).

Il est à noter que dans toutes ces préparations, dans lesquelles les épithéliums des tubes contournés sont si altérés, les cellules des tubes droits ont, au contraire, conservé leur forme et leur structure normales. Nous avons d'ailleurs noté dans nos autres mémoires, que ces mêmes cellules des tubes collecteurs sont beaucoup moins sensibles aussi à l'action des substances toxiques.

Si nous cherchons maintenant à interpréter les résultats que nous venons d'énumérer concernant l'action des solutions salées sur l'épithélium des tubes contournés, nous voyons que si nous nous en tenions aux résultats bruts, nous dirions que les solutions de chlorure de sodium sont toutes toxiques pour le rein, sauf celle qui congèle à — 0°,78.

Mais, en donnant cette interprétation des faits constatés, nous irions à l'encontre de la conception même de l'action toxique. Il est possible, en effet, de préciser le degré de toxicité d'une substance organique ou inorganique, de savoir à quelle dose exacte elle doit être employée pour être nocive et au-dessous de quelle dose elle cesse de produire ses effets. En revanche, il serait tout à fait contraire à l'essence même de la notion de toxicité, d'admettre qu'une substance qui est indifférente à une dose donnée, est toxique à une dose moins élevée; or, c'est ce qu'il faudrait admettre si l'on soutenait que les solutions salines agissent sur le rein par toxicité, puisqu'une solution congelant à — 0°,78 conserve

dans leur forme et leur structure les épithéliums rénaux, tandis qu'une autre solution congelant à — 0°,30, c'est-à-dire contenant moins de chlorure de sodium, altère les cellules; il ne s'agit donc pas là de toxicité.

Il est d'ailleurs très facile de se rendre compte de ce qu'est cette action qui n'est pas toxique. Elle répond, en effet, en tous points, à ce que nous savons de l'osmo-nocivité : que devient un globule rouge placé dans un liquide hypotonique ? Il subit un gonflement progressif qui peut déterminer une rupture de sa paroi avec diffusion de l'hémoglobine dans le milieu ambiant. Que si, au contraire, le liquide est hypertonique, il provoque le ratatinement des globules et leur déformation en boule épineuse. Nous jugeons inutile d'insister sur l'identité de ces phénomènes physiques avec ceux que nous avons constatés au niveau des cellules des tubuli contorti du rein, et nous nous croyons en droit d'affirmer que, *in vitro* tout au moins, *le chlorure de sodium n'a pas d'action toxique spécifique sur le rein :* si les solutions qui congèlent à — 0°,78 sont réno-conservatrices c'est qu'elles sont isotoniques; si les autres solutions altèrent les épithéliums rénaux, c'est qu'elles sont hyper- ou hypo-toniques et que de ce fait elles agissent par osmo-nocivité.

Cette notion, que les solutions salines peuvent être osmo-nocives pour les épithéliums rénaux, nous a entraînés à rechercher quel était le degré de concentration des différents milieux fixateurs employés en histologie, afin de voir s'ils ne pouvaient pas avoir une action nocive sur le rein, du fait seul de leur concentration moléculaire.

Il ne peut s'agir d'étudier en pareil cas, évidemment, que les milieux constitués par des solutions aqueuses : nous avons pu constater ainsi que le point de congélation de ces liquides fixateurs varie entre — 1° et — 2°, aussi n'est-il pas étonnant qu'ils produisent les lésions d'abrasion cellulaire que nous avons notées dans notre travail antérieur. Ces milieux lèsent les cellules par osmo-nocivité avant de les fixer.

CONCLUSIONS

Ces expériences entreprises dans le but de chercher un liquide réno-conservateur qui permette d'étudier *in vitro* l'action des substances toxiques sur le rein, nous ont amenés à toute une série de conclusions précises que nous pouvons formuler de la façon suivante :

1° Toutes les solutions de chlorure de sodium, — à l'exception de celle qui congèle à — 0°,78, — altèrent *in vitro* les épithéliums des tubes contournés;

2° Cette altération est due à une action osmo-nocive et non à une action toxique;

3° Cette notion de l'osmo-nocivité des solutions salines nous explique pourquoi la plupart des solutions aqueuses de sels sont de mauvais fixateurs : c'est que leur concentration moléculaire est trop élevée; elles lèsent la cellule par osmo-nocivité avant de la fixer;

4° La solution de chlorure de sodium qui congèle à — 0°,78 est réno-conservatrice, à tel point même qu'il y a intérêt à faire passer les fragments de rein dans un bain de cette solution avant de les mettre dans le liquide fixateur;

5° Cette notion d'un liquide réno-conservateur va nous permettre d'entreprendre l'étude *in vitro* des lésions produites par les sérums normaux ou pathologiques et par les différentes substances toxiques solubles.

EXPLICATION DE LA PLANCHE X

Fig. 1. — Coupe d'un rein normal de lapin, dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans un liquide salé congelant à — 0°,78.

Fig. 2. — Coupe d'un rein normal de lapin, dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans un liquide salé congelant à — 0°,40.

VI

ACTION NOCIVE EXERCÉE « IN VITRO » SUR L'ÉPITHÉLIUM RÉNAL PAR LES SÉRUMS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES

PAR

J. CASTAIGNE et F. RATHERY

TRAVAIL DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR DEBOVE)

(PLANCHE X)

Étant arrivés à la connaissance d'une solution réno-conservatrice dans laquelle les fragments de rein peuvent séjourner pendant une demi-heure sans que leurs épithéliums soient altérés; mis en garde, d'autre part, contre les altérations rénales que peuvent produire les liquides salins du fait seul de leur osmo-nocivité, nous étions en possession de tous les éléments nécessaires pour étudier *in vitro* l'action nocive exercée sur l'épithélium rénal par les différentes substances toxiques solubles. Nous apportons ici nos premiers résultats concernant l'action des sérums normaux et pathologiques.

PROCÉDÉS D'ÉTUDE. — Pour étudier l'action que peuvent avoir les sérums sur l'épithélium rénal, nous ne pouvions pas songer à mettre des fragments de rein dans le sérum pendant une demi-heure, et à les fixer ensuite pour savoir en étudiant leurs coupes s'ils étaient ou non lésés.

Étant donné ce que nous avons déjà appris sur l'action

osmo-nocive des solutions salines, nous pouvions prévoir d'avance que les sérums qui ont un point cryoscopique de — 0°,56 entraîneraient des lésions notables des tubes contournés. Et de fait, les fragments de rein que nous avons plongés ainsi directement dans le sérum, présentaient tous des lésions très marquées consistant en gonflement des cellules avec éclatement, disparition de la bordure en brosse et de la plupart des granulations protoplasmiques qui encombraient la lumière des tubes ; ces altérations étaient constantes, que le sérum fût normal ou pathologique, qu'il provînt d'un animal de la même espèce que celui qui avait fourni le rein, ou d'une espèce différente.

Si nous n'avions pas connu l'action osmo-nocive des solutions salines sur le rein, nous en aurions conclu que tous les sérums étaient toxiques pour l'épithélium rénal, tandis qu'il nous fut facile d'attribuer les altérations à leur véritable cause, c'est-à-dire au faible degré de concentration du sérum qui congèle à — 0°,56, tandis que la solution réno-conservatrice idéale congèle à — 0°,78. D'ailleurs les lésions épithéliales sont bien celles que nous avons constatées à la suite du séjour des fragments de rein dans un liquide hypotonique.

Il fallait donc, pour étudier l'action nocive des sérums, soit en ajouter quelques gouttes à une solution réno-conservatrice, soit ramener à — 0°,78 le point de congélation des sérums par adjonction de quelques gouttes d'eau salée à saturation. C'est ce dernier procédé que nous avons employé, car de cette façon nous sommes sûrs de conserver tout entière l'action toxique du sérum, tandis qu'en ajoutant quelques gouttes seulement il aurait pu se faire que le pouvoir nocif ne soit pas suffisant pour altérer l'épithélium rénal.

Notre procédé d'étude *in vitro* de l'action nocive des sérums fut donc, en résumé, le suivant : le sérum est tout d'abord amené à une concentration répondant à un point de congélation de — 0°,78. On plongeait dans ce sérum ainsi modifié et porté à 37° des fragments de rein prélevés sur un animal qui vient d'être saigné à blanc (en même temps que d'autres morceaux du même rein étaient mis dans un

liquide salé pur congelant à — 0°,78). Après que les fragments avaient séjourné une demi-heure dans le liquide, ils étaient fixés, inclus et coupés selon nos méthodes habituelles.

RÉSULTATS OBTENUS. — 1° *Sérums de sujets sains.* — Nos expériences ont porté à ce point de vue sur des sérums de cobayes, de lapin et d'homme ; nous avons étudié leur action *in vitro* sur le rein de lapin et sur celui du cobaye, par le procédé que nous venons d'indiquer.

Dans tous les cas, nos résultats ont été sensiblement les mêmes, à savoir que s'il s'agit du sérum d'un sujet normal, qu'il provienne d'un animal de la même espèce que celui qui a fourni le rein à étudier ou d'une espèce différente, on n'observe pas de lésions notables des épithéliums. Peut-être si l'on veut à toute force trouver des altérations, pourrait-on dire que les cellules sont un peu plus gonflées que dans les coupes « témoins » et qu'en certains points les granulations protoplasmiques sont un peu plus clairsemées au niveau du noyau.

Mais, en réalité les cellules ont conservé leur forme et leur réaction histochimique, la bordure en brosse est intacte, le noyau est à la partie médiane, les granulations sont très nettes (pl. X, fig. 3), bref, on peut dire que le sérum d'un sujet normal n'est pas toxique *in vitro* pour l'épithélium rénal.

Il nous est d'autant plus permis d'affirmer ces résultats, que les sérums pathologiques ont produit des altérations très profondes des reins.

2° *Sérums expérimentalement néphrolytiques.* — Sous ce nom nous entendons le sérum des animaux qui ont reçu sous la peau ou dans le péritoine une série d'injections d'émulsion rénale. Le pouvoir néphrotoxique de ces sérums a été discuté et il était intéressant de savoir si par notre procédé d'étude on leur trouverait une action réno-toxique, ou si au contraire ils se comporteraient comme les sérums normaux.

Notre étude a porté sur des sérums néphrolytiques pour le lapin et pour le cobaye; dans tous les cas, les résultats ont été les mêmes, et nos recherches sur le sérum néphro-

lytique ayant toujours été menées de pair avec l'étude de l'action toxique *in vitro* du sérum normal d'un animal de même espèce, nos résultats sont des plus nets.

Au bout d'une demi-heure, alors que les fragments qui ont séjourné dans le sérum normal ont conservé l'aspect histologique que nous venons de décrire, au contraire, les morceaux qui ont été mis au contact du sérum expérimentalement néphrolytique présentent des altérations très notables. Sur la coupe on constate que les lésions sont insulaires : il y a donc des îlots où l'épithélium est encore sain, mais les zones altérées sont beaucoup plus étendues. Ces altérations se présentent sous divers aspects : en certains points il y a simplement une diminution très considérable des granulations protoplasmiques réalisant la lésion que nous avons décrite sous le nom de cytolyse protoplasmique du deuxième et du troisième degré.

En d'autres points les lésions sont encore plus marquées : à première vue ces épithéliums attirent l'attention parce que d'une part le contenu de la cellule est fortement coloré en rouge par la fuchsine, d'autre part le corps cellulaire en lui-même est pâle et comme transparent. Cet aspect tient à la disparition complète des granulations, la cellule n'étant plus représentée que par un noyau et un fin réticulum à larges mailles. La bordure en brosse est brisée en plusieurs points et ne limite plus exactement la lumière des tubes qui d'ailleurs est réduite au minimum, par suite du boursouflement des cellules.

Enfin, à la périphérie de la coupe, on constate un véritable effondrement des épithéliums des tubes contournés qui sont à ce point détruits, qu'ils ne sont plus représentés que par un magma granuleux dans lequel on décèle des noyaux et des fragments de bordure en brosse, mais où il est impossible de reconnaître une division cellulaire.

Les lésions sont donc extrêmement marquées dans leur ensemble, et la seule comparaison des coupes des fragments qui ont séjourné dans le sérum normal avec celles des morceaux qui sont restés le même temps dans le sérum des animaux qui ont reçu une injection de rein, suffit pour faire

affirmer que ce dernier sérum mérite bien son nom de néphrolytique.

3° *Sérums de malades atteints de néphrites.* — Étant donné que nous étions arrivés à cette notion que le sérum humain amené au point de congélation de — 0°,78 n'est pas toxique pour le rein de lapin ou de cobaye, il devenait facile d'étudier par comparaison l'action des sérums de malades atteints de néphrite chronique ou d'urémie.

Notre étude de ces faits a été menée de la même façon que la précédente ; c'est-à-dire que nous avons étudié d'une façon parallèle l'action d'un sérum de néphritique sur des fragments de rein, et l'action du sérum d'un sujet normal sur des morceaux du même rein.

Nous avons vu ainsi que le sérum des différents sujets atteints de néphrite que nous avons étudié à ce point de vue, altérait d'une façon très notable la structure des reins qui étaient mis en contact avec lui. Cette altération se produisait d'une façon peut-être plus intense encore qu'avec les sérums expérimentalement néphrolytiques.

Les fragments ayant séjourné pendant une demi-heure dans ces sérums amenés à un point cryoscopique de — 0°,78, présentent en effet des lésions très grossières de l'épithélium des tubes contournés qui ont perdu leur aspect histologique normal. Ils se présentent sous forme d'épithéliums clairs ayant perdu la plupart de leurs granulations protoplasmiques et n'ayant conservé que leur bordure en brosse qui encore en bien des points est fragmentée, leur noyau, et un réticulum protoplasmique assez lâche.

Ces lésions ont notablement augmenté au bout d'une heure de séjour des fragments du rein dans le sérum de malades atteints de néphrite, tandis que les morceaux du même rein que l'on avait déposés dans le sérum normal présentent des épithéliums à peine un peu boursouflés mais ayant conservé leurs réactions histo-chimiques normales. Ces altérations constatées dans cette série d'expérience sont trop comparables à celles que causent le sérum néphrolytique, pour qu'il nous soit nécessaire d'insister plus longtemps, et il nous est permis d'affirmer que les sérums d'uré-

miques que nous avons étudiés, altéraient fortement *in vitro* les fragments de reins mis à leur contact pendant une heure et même seulement une demi-heure, et que partant ils devaient contenir des substances néphrolytiques.

CONCLUSIONS

Il nous est facile, maintenant, de déduire les notions qui se dégagent de ce travail, et qui, à notre avis, viennent éclairer certains points litigieux de la physiologie pathologique du rein.

1° Tous les sérums, congelant à un point cryoscopique peu éloigué de — 0°,56, altèrent la structure des reins qu'on met à leur contact et cela par osmo-nocivité. Il est donc nécessaire, pour faire l'étude de leur toxicité vraie, d'amener leur point de congélation à — 0°,78, ce qui est facile à faire en ajoutant quelques gouttes d'une solution saline à saturation.

2° Ces précautions une fois prises, nous avons pu constater que les sérums normaux du cobaye, du lapin et de l'homme n'étaient pas nocifs *in vitro* pour les reins de lapin et de cobaye. Et cependant certains auteurs ont soutenu que dans leurs expériences *in vivo*, ils avaient produit de l'albuminurie et des lésions rénales par injections intraveineuses de sérums d'animaux de la même espèce ou d'espèces différentes. A notre avis, ces expériences ne prouvent pas la toxicité des sérums, puisque nous avons pu produire les mêmes résultats avec l'eau salée qui n'est pas toxique pour le rein. Il suffit de faire varier les conditions de filtration au niveau du glomérule pour produire des altérations des épithéliums des tubes contournés et causer de l'albuminurie. Nous croyons que c'est ce qui se passe quand on injecte de l'eau salée ou du sérum normal dans les veines du lapin : on cause de l'albuminurie mécanique, mais non toxique.

3° Nous pouvons opposer à l'absence de pouvoir nocif des sérums de sujets normaux les altérations manifestes constatées sur les coupes des fragments de reins qui ont été plongés dans un sérum expérimentalement néphrolytique.

On discutait encore beaucoup à leur sujet, et selon les opinions on affirmait ou l'on niait le pouvoir néphrolytique de ce sérum; nous croyons que nos expériences — surtout si on les compare avec les résultats donnés par les sérums normaux — tranchent absolument la discussion en faveur du pouvoir toxique de ces sérums;

4° Enfin il n'est pas d'un médiocre intérêt au point de vue de la physiologie pathologique de l'urémie et des néphrites, d'avoir constaté le pouvoir nocif *in vitro* du sérum de malades atteints de ces accidents. Nous savions déjà que le sérum des urémiques a une toxicité générale très grande; nous voyons qu'il a de plus une toxicité spéciale pour le rein et ce point a surtout un grand intérêt dans le cas de néphrites. Au moment des poussées aiguës rénales d'origine infectieuse ou toxique, le sérum est néphrolytique, même alors que, selon toute apparence, la substance toxique, cause première de la lésion rénale, a disparu de la circulation. On se demandait comment une lésion aiguë passagère — telle que la scarlatine par exemple — était capable de causer à la longue des lésions chroniques des reins : la persistance des substances toxiques pour le rein, dans le sang, après la fin de la maladie, nous fournira très probablement cette explication, et ces études feront d'ailleurs l'objet de nos prochains mémoires.

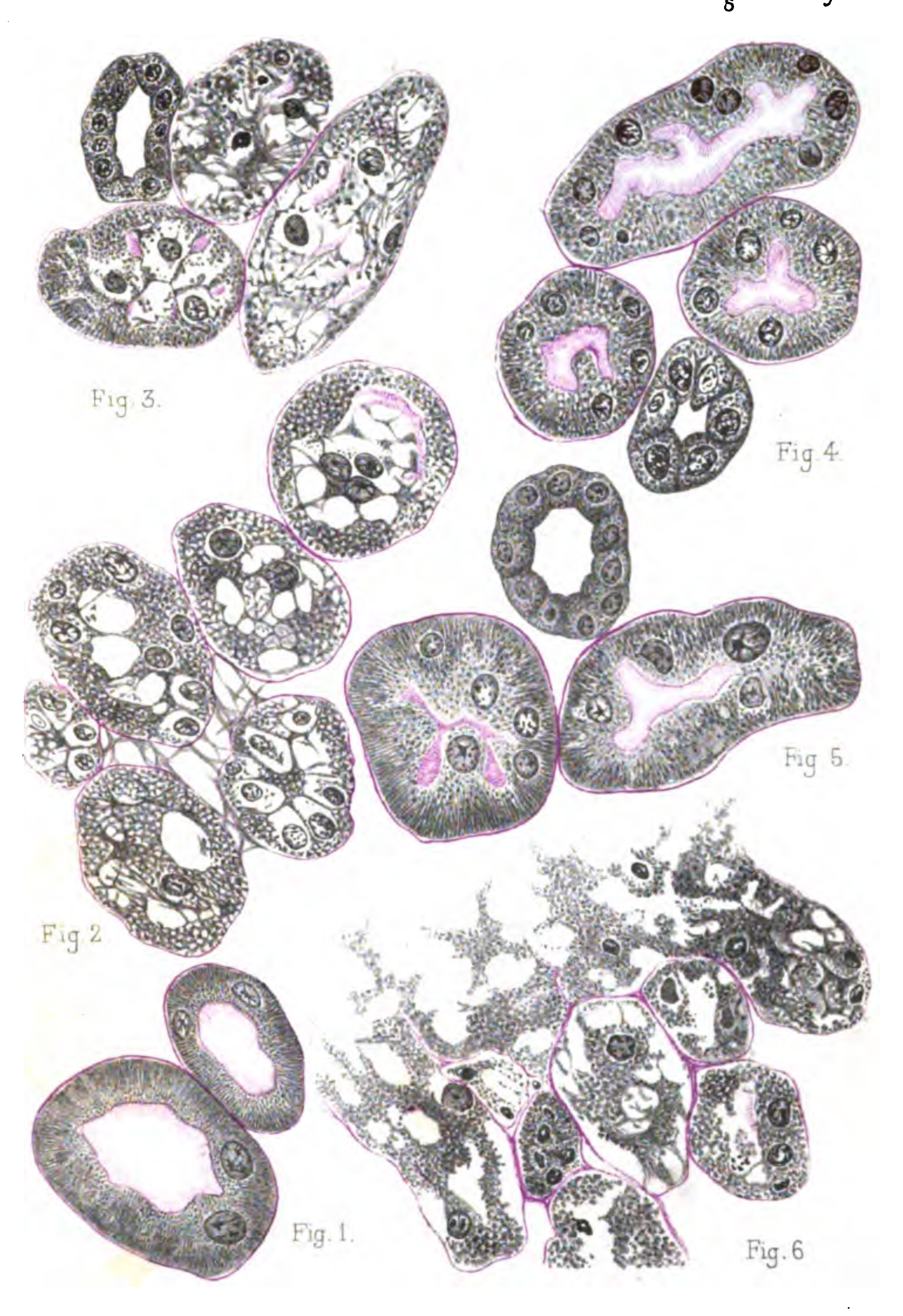
EXPLICATION DE LA PLANCHE X (*Suite*)

Fig. 3. — Coupe d'un rein normal de lapin, dont les fragments ont séjourné trois quarts d'heure dans du sérum provenant d'un convalescent de néphrite scarlatineuse; le point cryoscopique de ce sérum était de — 0°,60 et a été ramené à 0°,78.

Fig. 4. — Coupe d'un rein normal de cobaye, dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans du sérum de lapin normal dont le point cryoscopique a été ramené à — 0°,78.

Fig. 5. — Coupe d'un rein normal de lapin, dont les fragments ont séjourné trois quarts d'heure dans du sérum humain provenant d'un sujet normal; le point cryoscopique de — 0°,52 fut ramené à — 0°,78.

Fig. 6. — Coupe d'un rein normal de cobaye, dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans du sérum néphrotoxique de lapin traité par des injections de rein de cobaye; le point cryoscopique avait été ramené à — 0°,78.



K. Wagner, del.

Masson & Cie Editeurs.

Kar

Imp. d'Art, A. Clot, Paris

VII

GANGRÈNE CUTANÉE DIPHTÉRIQUE

PAR

Raymond BERNARD et O. JACOB
Médecins-majors de l'armée,
Professeurs agrégés au Val-de-Grâce.

(PLANCHE XI)

Les progrès de la pathologie générale rendent tous les jours plus évidente cette vérité que la symptomatologie et l'anatomie pathologique ou, si l'on veut, la morphologie des maladies infectieuses n'est que très indirectement liée à la nature des germes qui les déterminent. Un même microbe provoque des lésions variées, une même lésion provient de microbes divers. Nulle part, peut-être, mieux que dans la diphtérie cette démonstration n'a frappé ; l'étude de ses formes frustes ou larvées nous a bien avertis : elle se déguise souvent et c'est d'elle surtout qu'on doit dire : « l'habit ne fait pas le moine » (Benoît et Simonin).

Malgré ces avertissements on peut encore se trouver déconcerté en présence d'une manifestation inattendue de cette maladie ubiquitaire et protéiforme. Nous l'avons été en la rencontrant sous l'aspect d'une « gangrène disséminée de la peau ». Une analyse bactériologique sans idée préconçue, et pour cause, nous ayant fait découvrir des bacilles diphtériques sous des plaques de sphacèle qui se reproduisaient par poussées chez un malade non diphtérisé, nous

avons eu d'abord l'impression d'un cas anormal. peut-être unique, et une première enquête dans la bibliographie de la diphtérie ou de la gangrène a confirmé d'abord cette impression.

Il n'est question, en effet, du bacille de Löfler dans aucun des traités ou articles classiques, thèses ou revues qui traitent de la gangrène. Les derniers travaux de Rath dans le *Centralblatt für Bakteriologie* et de Carle dans les *Annales de Dermatologie* n'en disent mot, et il est à peine question de gangrène dans les articles consacrés à la diphtérie pour la mentionner comme un épiphénomène sans importance.

MM. Sevestre et L. Martin, dans le Traité de Grancher, après avoir très nettement dépeint en quelques lignes la strepto-diphtérie et la staphylo-diphtérie de la bouche, disent à propos des fausses membranes de la diphtérie cutanée : « Elles ressemblent assez souvent à des plaques de sphacèle et peuvent en effet se compliquer de gangrène, mais le plus souvent, ce n'est là qu'une apparence. » M. Jules Renault définit exactement l'intervention des microbes dans la gangrène disséminée de la peau, mais il ne fait aucune allusion à la diphtérie. Dans la pathologie de Nothnagel, A. Baginsky, au contraire, en parle pour en avoir étudié personnellement un cas, et nous verrons, par des exemples empruntés à d'autres observateurs, que la forme gangreneuse de la diphtérie cutanée, pure ou associée à la forme pseudo-membraneuse n'est pas exceptionnelle.

Elle est sporadique seulement et chaque auteur placé en face d'une manifestation isolée semble avoir reculé devant une étude d'ensemble. De fait, il n'y a sans doute rien à construire encore avec ces matériaux venus de diverses mains ; mais il n'est pas inutile de les rassembler, de les trier un peu et de les mettre à la disposition de ceux qui voudront en tirer parti. De leur simple analyse, du reste, des conclusions se dégagent d'elles-mêmes et laissent prendre un aperçu d'ensemble sur la pathogénie, sur l'évolution et sur le traitement.

OBSERVATION. — *Poussées successives de gangrène disséminée de la peau au cours d'une staphylococcie cutanée bulleuse chez un sujet exempt de tares. Présence des bacilles de Löffler dans les plaques de sphacèle et dans les ulcères. — Amélioration rapide par les injections de sérum antitoxique. — Guérison.*

Jean Ge..., né en 1878 dans l'Allier, mécanicien, soldat de 2e classe à la 25e section de commis et ouvriers d'administration, est un homme bien portant et vigoureux; grand (taille 1m,79), large d'épaules, musclé, un peu pâle; il n'a jamais été malade, il l'affirme, et il n'y a jamais eu de maladies dans sa famille (père, mère et deux sœurs, tous actifs et robustes).

Dans les premiers jours de mai, Ge..., a vu se développer sur sa cuisse gauche deux « furoncles » qui s'ouvrirent en quelques jours et éliminèrent leur bourbillon. Puis les plaies, au lieu de se fermer, s'agrandirent, s'étalèrent, au point que le malade, ennuyé et un peu inquiet aussi du mauvais aspect qu'elles prenaient, se décida, le 20 mai, à se présenter à la visite. Admis à l'infirmerie le jour même, il y vit ces plaies s'élargir encore. Le 28 mai il fut envoyé à l'hôpital Villemanzy. L'aspect inaccoutumé, gangreneux, du mal fit évacuer Ge... sur l'hôpital Desgenettes où il entra le 2 juin avec le diagnostic « plaie ulcéreuse du membre inférieur gauche ».

A ce moment on pouvait observer trois sortes de lésions :

1° *Des escarres :* Une, ovalaire, de 0m,05 sur 0m,035, coupe le bord interne du triangle de Scarpa à 10 centimètres environ du pli de l'aine gauche. C'est une plaque noire, brillante, sèche, dure, un peu douloureuse à la pression. Un sillon d'élimination la borde, profond de 1 centimètre environ, large d'autant, à bords taillés à pic, à fond rosé. Une autre, située au-dessous et en dedans de la précédente, un peu plus large qu'elle, a le même aspect : elle est circulaire, avec des bords un peu festonnés par des empiétements du sillon d'élimination. Une dernière, plus petite (0m,03 de diamètre), à la partie postéro-externe de la cuisse, à trois travers de doigts du pli de flexion du jarret. Elle a les mêmes caractères. Ces trois plaies gangreneuses sont bordées d'une marge congestive assez étroite;

2° *Des ulcérations :* Près de l'aine gauche, au-dessus des escarres, deux petites plaies arrondies, assez profondes, avec un fond aplani de couleur rose jambonné et des bords taillés à pic. Trois autres plaies toutes pareilles et à peu près contemporaines au niveau du pli fessier gauche, en haut du mollet gauche, près de la crête iliaque droite. Autour de ces plaies la réaction inflammatoire est marquée par de la rougeur et un léger œdème qui redresse leurs bords et qui les indure;

3° *Des pustules,* ou plus exactement des vésiculo-pustules qui deviennent bulleuses. On en voit deux au pli fessier gauche auprès de l'ulcération; un autre, un peu au-dessus de l'ulcération de la crête

iliaque droite. Sur la ligne blanche, deux autres, ouvertes depuis peu, contenaient du pus mêlé à de la sérosité louche : leur surface dénudée a pris bientôt le caractère gangreneux; leur centre est marqué par une tache noire de la grosseur d'un pois : elles sont nimbées toutes d'une large auréole congestive.

Interrogé sur l'évolution de son mal, Ge... affirme que c'est toujours, en commençant, un petit bouton rouge, puis du pus se forme, et quand il s'est écoulé, la plaie noircit et l'escarre, une fois en train, s'étale insensiblemenit, mas sans arrêt.



Face antéro-interne de la cuisse gauche.

Les jours suivants on vérifie l'exactitude de ces dires : l'évolution lentement progressive du mal se poursuit.

Examen bactériologique. — Il semble probable que quelque germe de mauvaise nature, semé par des auto-inoculations en série, exerce localement une irritation dont les divers degrés sont représentés par les stades successifs de vésicule, pustule, ulcère, gangrène. Il semble logique de chercher ce germe à l'état de pureté dans la lésion à son début, et c'est pourquoi, le 5 juin, on choisit une vésicule qui vient d'apparaître à la fesse droite. Une gouttelette de sérosité trouble puisée avec une pipette dans l'épiderme intact est ensemencée sur les divers milieux de culture. On ne voit se développer que des colonies très nombreuses de staphylocoque doré avec des gouttelettes discrètes de streptocoque; sur le frottis : polynucléaires et cocci.

L'état général du malade, réserve faite d'une anémie légère, ne laisse rien à désirer. Son excellente santé n'est pas affectée. Il dort, il n'a pas de fièvre, il a gardé tout son appétit, sans polydipsie, ni polyphagie, il ne témoigne aucune inquiétude. Les seuls troubles relevés sont : une légère tachycardie (P. 110) sans aucun signe de lésion cardiaque et la présence d'albumine en très faible proportion, mais nette et constante dans l'urine. Pas de glycosurie. La quantité des vingt-quatre heures est de 1 300 à 1 500 grammes. Le foie et la rate ne sont gros ni douloureux. Le système nerveux est entièrement normal. Il n'y a en particulier aucun trouble de la sensibilité, de la motilité volontaire ou réflexe, ni de la trophicité au voisinage des lésions. Aucun stigmate d'hystérie, pas de dermographisme. Aucune trace de syphilis ni dans l'examen complet ni dans l'interrogatoire du malade.

Traitement. — Tous les deux jours, attouchements avec un tampon imbibé d'eau oxygénée, pansement à l'iodoforme. Diète lactée absolue (3 litres). Iodure de potassium (4 grammes).

14 juin. — Même état. Ge... a été présenté à plusieurs médecins et en particulier à MM. Horand et Rochet. Tous ont été, comme nous, frappés de voir ce processus gangreneux affectant une forme disséminée comme s'il s'agissait d'une sorte d'éruption et évoluant sur un sujet dont l'état général ne laissait rien à désirer. Pour tous le diagnostic clinique de gangrène cutanée s'imposait, mais quant à aller plus loin, quant à préciser la cause, tous, après avoir envisagé les diverses hypothèses, se récusaient. On pouvait cependant écarter tout d'abord le diagnostic de sphacèle de la peau produit par l'application d'un caustique quelconque ou par une brûlure : cette gangrène noire, sèche, qui commençait par une petite pustule et que nous voyions s'agrandir peu à peu sous nos yeux ne ressemblait en rien à l'escarre des caustiques ou du fer rouge.

L'excellent état du malade, l'absence de fièvre, l'absence de sucre dans les urines permettaient d'éliminer le diagnostic de lésion banale de la peau (furoncle, anthrax, ecthyma « gangrenisé » secondairement à la faveur d'une déchéance de l'organisme. Ge... n'était aucunement un nerveux et rien n'autorisait à penser à la gangrène hystérique; on ne trouvait rien, non plus, dans l'histoire du malade et dans l'aspect clinique des lésions qui pût faire songer à un sphacèle consécutif à une lésion des nerfs ou des vaisseaux. Ne pouvait-il s'agir de syphilis? Mais Ge... niait tout antécédent, l'examen minutieux de tout son corps ne nous révélait aucune trace ancienne ou récente de syphilis. On sait d'ailleurs que les lésions syphilitiques qui s'accompagnent de sphacèle sont des plus malignes; elles évoluent au milieu d'un ensemble symptomatique qui traduit la gravité de l'affection, or, nous le répétons, l'état général de notre malade était excellent. Cependant, malgré la presque-certitude que nous avions de la non-spécificité de la lésion, nous crûmes devoir, concurremment avec le traitement local précité, prescrire le traitement antisyphilitique.

15 juin. L'examen des plaques gangreneuses les montre, semble-t-il, en voie d'amélioration. Le sillon d'élimination est élargi, rosé, couvert de petits bourgeons charnus. Les ulcérations de la fesse paraissent s'améliorer aussi. Celle du pli fémoro-tibial est stationnaire. Mais une nouvelle ulcération s'est ouverte à droite un peu au-dessus du pli fessier à trois travers de doigt du sillon interfessier : elle est ovalaire, mesure quatre centimètres sur deux; elle est superficielle, le fond rosé et bourgeonnant n'a pas mauvais aspect : elle n'a provoqué qu'une réaction inflammatoire très discrète.

TRAITEMENT. — Iodure de potassium 5 grammes, et frictions mercurielles sur les bras. Lavage des plaies avec la solution de sublimé à 1/1000; pansement à l'iodoforme.

19 juin. La dose d'iodure est portée à 6 grammes. État général excellent. toujours un peu d'albumine.

24 juin. Les deux grandes ulcérations se sont agrandies ou plutôt étalées : leur centre sphacélé semble se rétracter et se fondre au milieu des bourgeons charnus et du liquide sanieux qu'ils laissent suinter, le sillon d'élimination élargi se nivelle. Les deux petites ulcérations voisines ne se modifient pas. L'ulcération du mollet gauche a pris les dimensions d'une pièce de 5 francs. Celle du pli fémoro-tibial est maintenant aussi large et ses bords surélevés, indurés, sont le siège d'une réaction inflammatoire intense, le fond bourgeonne. L'aspect des autres ulcérations n'a pas changé.

L'albuminurie a disparu. Ge..... est mis au régime mixte : œufs; légumes et deux litres de lait.

27 juin. Les plaques de la cuisse gauche et celles des fesses semblent se rétrécir, mais à la jambe gauche les ulcères ont pris beaucoup d'extension. La plus large serait à peine couverte par deux pièces de 5 francs. Ainsi le traitement spécifique est sans effet, on le supprime. Application de poudre de camphre sur les plus larges plaies; sur les autres attouchement à l'eau oxygénée et pansement iodoformé.

Un nouvel *examen bactériologique* est fait à cette date, mais il porte cette fois sur le pus crémeux qui baigne le bord soulevé et la face profonde des escarres.

FROTTIS. — 1° Coloration simple (par le violet de méthyle phéniqué). Au milieu des détritus, des polynucléaires et des traînées de fibrine, on aperçoit une foule de bactéries diverses : microcoques, streptocoques et batonnets de diverses dimensions, même, par places, des spirilles; 2° à l'action du Gram résistent des microcoques. des bâtonnets très nettement colorés qui ont l'aspect du bacille de Löffler moyen; quelques-uns plus *courts* et *accouplés* semblent être des pneumocoques.

CULTURES. — Sur sérum, le 28, ont paru déjà d'abondantes colonies de bacille de Löffler qui, le lendemain, sont presque confluentes. Cette extrême activité végétative s'est manifestée dans tous les tubes, ensemencés directement ou par repiquage, de cette première série de cul-

tures entreprise le 2 juillet. Ces colonies n'avaient rien de spécial qu'une teinte rosée franche sur les pommes de terre, et nette encore sur sérum. Colorés par les méthodes ordinaires ces bacilles de Löffler se montraient très courts, trapus, souvent accouplés par leurs extrémités, en somme très analogues au pneumocoque. Des microcoques très nombreux s'y trouvaient mêlés sur gélose, le 28, colonies petites, mais nombreuses. Le 29, les espèces dominantes sont le streptocoque en gouttelettes fines et clairsemées et le staphylocoque doré dont les colonies plus grosses et opaques ont, le 30, tous les caractères typiques. Après le bacille de Löffler, c'est le staphylocoque qui s'est montré le plus actif dans tous les essais de culture. Le streptocoque, en courtes chaînettes, est toujours resté discret.

Inoculations. — Le staphylocoque et le streptocoque se sont montrés peu virulents pour les cobayes. Les petits abcès formés aux points d'inoculation sous-cutanée ont facilement guéri. Au contraire, les cultures de Löffler pures ou avec staphylocoque associé, — il fut très difficile de les en débarrasser, — tuèrent en moins de trois jours les cobayes avec les graves lésions caractéristiques : œdèmes diffusant de toutes parts autour des piqûres, épanchements pleuraux et péricardiques avec suffusions sanguines, vive congestion des capsules surrénales. Les bacilles diphtériques provenant des cobayes morts ont donné dans les frottis et dans les cultures, exclusivement, des formes longues et grêles. Le sang extrait du cœur, aussitôt après la mort, était stérile.

La constatation inattendue du bacille de Löffler avait inspiré le désir d'un contrôle. Sans lui rien confier du résultat acquis, nous avons prié notre collègue et ami le médecin-major Marotte, attaché au laboratoire de bactériologie de l'École de Lyon, d'examiner ces plaies gangreneuses au point de vue microbien. Il n'a trouvé dans les frottis que des cocci avec de rares spirilles; mais les colonies diphtériques ont foisonné dans ses tubes; il a été, lui aussi, frappé de cette extrême activité végétative, de la teinte rosée des colonies, de la brièveté des bacilles, de leur virulence : il eut beaucoup de peine à éliminer le staphylocoque doré pour obtenir des cultures pures. Il vérifia en outre l'identité de ses bacilles diphtériques par la méthode de Neisser.

Les recherches, faites dans la bouche, dans le pharynx et dans les fosses nasales de Ge..., à trois reprises différentes à partir du 28 juin, n'ont donné qu'un résultat négatif : ni bacilles diphtériques, ni spirilles, ni staphylocoque doré.

En résumé, cette analyse a permis d'identifier nettement les espèces pathogènes :

Staphylocoque doré,
Bacille de Löffler,
Streptocoque,
Spirilles,

et d'exclure le pneumocoque, le staphylocoque blanc, le bacille fusi-

forme, le groupe proteus qu'on aurait eu quelque raison de supposer présents. Il n'a pas été tenu compte des colonies sporadiques ou tardives qui semblaient étrangères à la série cataloguée des pathogènes.

29 juin. L'eau oxygénée appliquée indistinctement à toutes les plaies a paru en modifier l'aspect : on continue à l'employer.

4 juillet. La démonstration des bacilles de Löffler entraîne l'injection de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. L'interrogatoire minutieux de Ge... ne met sur la voie d'aucune contagion : il ne connaît dans ses relations personne qu'on puisse suspecter de diphtérie, et aucun cas de diphtérie n'a été constaté depuis longtemps sur les soldats de la 25e section, corps auquel appartient notre malade.

6 juillet. Nouvelle injection de 10 centimètres cubes.

11 juillet. Nouvelle injection de 10 centimètres cubes.

La transformation complète des lésions est très rapide, la cicatrisation marche sans interruption. Elle est un peu plus lente pour les deux grands ulcères primitifs dont l'escarre se détache le 18 et le 24 juillet.

Ge..... quitte l'hôpital dans les premiers jours d'août entièrement guéri.

Examen histologique. — Pour rechercher les microbes pathogènes dans l'intimité même des lésions, on a traité par le Gram des coupes à la paraffine de deux petits fragments taillés aux ciseaux sur les bords enlevés des escarres, le 12 juillet.

Sur les préparations traitées ainsi après coloration par l'éosine, on distingue au premier abord (pl. XI, fig. 3), deux zones, une profonde, aréolaire, formée par les mailles du tissu adipeux sous-cutané, l'autre superficielle, compacte, où il est difficile de reconnaître les couches superposées du derme et de l'épiderme; un liséré violet très régulièrement ondulé borde uniformément le bord de la pièce du côté de l'épiderme. Avec un fort grossissement, on distingue dans ce bourrelet un feutrage de microbes divers dont on ne peut apprécier la forme exacte. Par places, ces microbes s'égrènent un peu, on distingue alors des cocci arrondis ou allongés légèrement, pas de bâtonnets. Ailleurs, le liséré violet est refoulé dans une scissure, comme si cette couche de bactéries était allée tapisser une crevasse de l'escarre fendillée, et, au fond de la scissure, l'amas microbien un peu dissocié laisse apercevoir quelques bacilles courts perdus dans les micrococques. Plus loin, dans la profondeur, quelques taches violettes répondent à des amas microbiens que le Gram n'a pas décolorés et qui semblent des colonies émigrées de la couche superficielle.

A un fort grossissement il est aisé de discerner dans ces amas des groupes de bacilles, de cocci, et plus souvent des groupes de cocci et de bacilles mélangés (pl. XI, fig. 2).

Dans la zone aréolaire où les colonies microbiennes sont très clairsemées, on trouve de place en place des coupes de travées conjonctives dont quelques-unes sont occupées par des vaisseaux. Les lumières sont

vides le plus souvent. Certains des vaisseaux sont obturés par un réticulum fibrineux plus ou moins délicat qui ne laisse aucun doute sur l'existence d'une thrombose (pl. XI, fig. 1). La paroi est assez mince, mais le tissu conjonctif s'est un peu condensé à son contact. En suivant des séries de coupes il n'a pas été possible de trouver de microbes dans le réticulum ou sur la paroi veineuse.

Sauf dans les couches très superficielles de l'épiderme ou du derme les noyaux se sont laissé colorer partout sans difficulté.

En résumé, dans une coupe de la peau, deux faits apparaissent : l'essaimage des microbes superficiels jusqu'aux couches profondes, la phlébite. Ils ont été constatés déjà. C'est le tableau actuellement classique de la gangrène infectieuse. Le seul point spécial à notre cas est la nature des microbes ainsi répartis : staphylocoque et bacille diphtérique, le premier très habituel dans la gangrène de la peau, le deuxième très rare, dit-on.

En s'inspirant de ces faits, de l'histoire clinique du malade, nous avons vu dans cette gangrène une simple complication d'une dermopathie banale. Certaines des érosions que l'exanthème pemphigoïde semait sur la peau auraient donc subi une inoculation löfflerienne. Il y aurait eu staphylococcie cutanée partout, puis, çà et là, diphtérie secondaire par une greffe analogue à celle de ces angines herpétiques qui, à un moment de leur évolution, tournent à la diphtérie.

L'idée d'une infection mixte primitive nous satisfaisait moins, et nous n'avons pas été fâchés de retrouver chez nos devanciers l'opinion que nous jugions la plus logique.

INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE DES FAITS

Les observations de gangrène de la peau indépendante d'une cause générale (toxique, infectieuse, névropathique, vasculaire) ou d'un traumatisme direct sont de plus en plus rapportées à l'infection. En classant à part les gangrènes gazeuses qui font un groupe bien distinct, il restera un certain nombre de faits encore disparates, mais qui peuvent être rapprochés de notre observation, soit par leur aspect

clinique, — ce sont des cas de gangrène disséminée de la peau — soit par leur pathogénie, — ce sont des cas de gangrène cutanée diphtérique. — Envisageant au point de vue de la bactériologie les faits ainsi retenus dans ces deux séries, nous les rangerons en trois groupes d'après les agents pathogènes incriminés : 1° le staphylocoque seul; 2° le bacille de Löffler seul; 3° ces deux microbes associés.

1° *Gangrène de la peau attribuée au staphylocoque.* — Ce paragraphe se résume en l'histoire de la gangrène disséminée de la peau telle qu'elle a été écrite en France par Hutinel et ses élèves : Gallois, Charmoy, puis par Veillon et Hallé. C'est le staphylocoque doré, toujours présent dans les lésions, à qui on s'attaque d'abord, non sans quelques scrupules évidemment imposés par sa banalité. L'adjonction, à titre de cause prédisposante, d'un état général grave de dépression ou de cachexie, conditionné par des infections ou par la misère, ne renforce guère cette opinion trop simpliste d'après ceux mêmes qui l'ont formulée, puisque, selon Caillaud, les pyogènes qui font la gangrène disséminée de la peau doivent être « aidés soit par un microbe particulier que l'on n'a pu isoler jusqu'ici, soit par la thrombose des vaisseaux qui ne suffisent plus à nourrir le derme cutané ». Cette pathogénie ainsi complétée serait tout à fait acceptable. Et sans doute ce microbe nécessaire et prévu, a déjà été rencontré. Charmoy, en effet, constate que « dans les hôpitaux surtout, la diphtérie peut venir se greffer sur les ulcérations gangreneuses ». M. Sevestre lui a montré « un enfant atteint de gangrène localisée, suite d'impétigo et dont l'ulcération se recouvrit d'une fausse membrane diphtérique ou tout au moins diphtéroïde ». On pensera peut-être avec nous, quand on aura pris connaissance des faits publiés jusqu'ici, que le bacille de Löffler ne s'est sans doute pas greffé sur la plaie ulcéreuse au moment où il y est apparu sous sa forme clinique connue, mais plutôt, que déjà il y vivait dissimulé.

Nous nous garderons d'affirmer qu'il en a été ainsi. et qu'il en sera toujours ainsi : mais nous sommes disposés à croire que la recherche systématique du bacille de Löffler

dans la gangrène disséminée l'y fera découvrir souvent et qu'il faudra restreindre d'autant les prérogatives du staphylocoque doré.

En résumé, les faits qui ressortissent à ce paragraphe de la gangrène disséminée d'origine staphylococcique prennent l'apparence d'un groupement d'attente. Il sera intéressant d'apprendre si de nouveaux cas analogues qui seraient désormais soumis à une investigation bactériologique plus complète retourneront au seul staphylocoque, qui présiderait alors sans contestation au processus de sphacèle, ou s'il le déposséderont. Nous admettrions volontiers qu'il sera réduit au rôle de simple agent du syndicat dont il sera bientôt question.

De toutes façons on ne pourra l'éliminer. Peut-être, on lui a fait jusqu'ici la part trop belle, mais il lui faut toujours une part dans cette gangrène surtout disséminée dont on dirait volontiers qu'elle n'existe pas par lui tout seul, mais qu'elle n'existerait pas sans lui.

2° *Gangrène de la peau attribuée au bacille diphtérique.* — Une sorte de préjugé a quelque temps empêché de reconnaître la diphtérie et de rechercher son élément spécifique au delà de la fausse membrane. On n'admettait pas qu'elle pût faire autre chose. L'un après l'autre pourtant ceux qui rencontraient le bacille de Löffler en dehors de son siège et de sa fonction habituels, signalaient à titre de rareté ces anomalies. C'est ainsi que furent présentés les premiers cas de gangrène diphtérique de la peau. Nous les retenons ici en exprimant la réserve déjà faite à l'égard du staphylocoque. Il y a une antinomie entre la banalité du microbe et la lésion très spéciale qu'on lui attribue. On ne peut s'empêcher de supposer que ces observations sont incomplètement étudiées ou relatées, quant à la bactériologie, et que le bacille de Löffler, si sa pureté n'est pas formellement mentionnée, n'était pas séparé de ses compagnons habituels. On les a exclus peut-être ou négligés sur leur réputation de vulgarité et d'incapacité.

La première observation doit être celle de Neisser. En 1891, chez un petit diphtérique de cinq ans, une petite

bulle s'était développée au voisinage de l'anus, elle fut remplacée par une plaque de sphacèle superficiel. La région était un peu œdématiée, l'état général mauvais. L'enfant mourut. Neisser avait trouvé le bacille diphtérique sur la plaie avec d'autres microbes, mais sur les coupes histologiques il fut constaté que le derme avait été envahi presque exclusivement par le bacille diphtérique.

Spronck, en 1892, signale sa pénétration dans le tissu conjonctif œdémateux du cou trachéotomisé, il note en passant que la diphtérie, au niveau de la plaie même, a l'aspect plutôt ulcéreux que pseudo-membraneux : il attribue cette nécrose au bacille de Löffler.

Abel, en 1894, trouve dans une plaie de mauvais aspect au doigt d'une petite fille relevant d'une diphtérie pharyngée un bacille de Löffler bien caractérisé par les cultures et l'inoculation. Ce cas est intéressant par l'extension qu'il a donnée à l'étude des diphtéries atypiques, mais il se rapporte moins à la gangrène disséminée qu'à la diphtérie des plaies ou au panaris diphtérique.

Une observation de Freymuth et Pétruschky, au contraire, est caractéristique : chez une jeune fille atteinte de rougeole, une plaque de zona apparaît à la vulve et s'étend progressivement aux surfaces cutanées voisines. Simultanément évolue une diphtérie nasale, puis pharyngée. On trouve un bacille de Löffler typique dans le pharynx et dans les lambeaux gangrenés, et la guérison suit rapidement les injections de sérum. Dans une deuxième observation des mêmes auteurs le bacille de Löffler est rendu responsable d'une gangrène du pied. Il se trouve en effet dans l'exsudat avec tous ses caractères, coloration par la méthode de Neisser comprise ; mais on note à côté de lui d'autres bacilles, des vibrions et des *spirilles*, grêles et rares.

Fedele a publié une observation très analogue par ses localisations ; ulcérations du pied et du périnée chez une fillette atteinte de vulvo-vaginite à fausses membranes au cours d'une angine érythémateuse. Il n'y a pas eu d'examen bactériologique, mais le diagnostic de diphtérie est confirmé par l'action immédiatement favorable des injections de

sérum et par l'étiologie : la petite malade venait de visiter une de ses sœurs atteinte d'angine diphtérique.

Le cas de Müller (1899) est calqué sur les précédents. Chez une fillette de dix ans, à l'occasion d'une vulvo-vaginite pseudo-membraneuse, accompagnée d'angine, des ulcérations se développent aux grandes lèvres, sur une malléole, sur le pouce gauche. Le sérum les guérit rapidement. Le bacille de Löffler a été trouvé, à l'état de pureté, dans les ulcères de la peau, associé à des streptocoques et à des staphylocoques, dans le pharynx. L'identification a été faite très correctement : cultures, inoculation, coloration par la méthode de Neisser.

Passini et Leiner ont de même attribué au bacille de Löffler, associé cette fois à un bacille fusiforme, une plaque de noma de la joue observée chez un petit tuberculeux de huit ans.

Leick a vu deux ulcères à bacilles de Löffler purs sur les petites lèvres d'une fille de seize ans. La gorge et le nez étaient sains, et dépourvus de ces bacilles. Deux injections de sérum firent tomber de petites plaques de sphacèle, et les plaies guérirent vite. La lésion dans ce cas était exclusivement muqueuse : elle se rapproche trop des précédentes par sa cause et par son évolution pour n'être pas placée avec elles.

Le travail le plus complet sur cette question est celui de Le Clerc qui a publié, avec figures à l'appui, trois cas personnels de gangrène cutanée diphtérique localisée au scrotum. Ils ressemblent aux autres malgré leur siège différent et plus de gravité. Une fois, la perte de substance a été assez étendue pour découvrir le testicule et nécessiter une intervention autoplastique ; toujours le traitement par le sérum s'est montré efficace. Dans deux cas, l'examen bactériologique a été fait. Le bacille de Löffler était pur, au moins au début, mais dans la suite on voit intervenir les pyogènes (streptocoques et staphylocoques) qui occasionnent des complications à distance ou sur place. Ce travail est, de tous ceux que nous avons lus, le plus intéressant et le plus complet ; l'auteur, bien qu'il se maintienne sur le terrain chi-

rurgical, apprécie l'importance générale de ses observations et des observations antérieures qu'il a analysées.

3° *Gangrène de la peau attribuée au bacille de Löffler et au staphylocoque doré associés.* — Ces faits sont un peu plus nombreux et selon toute apparence ils ont été plus soigneusement étudiés.

Le plus intéressant et le premier en date est celui de Babes.

Chez deux individus dont la santé générale était déjà compromise et dont la situation se compliquait d'une diphtérie buccale ou pharyngée, Babes vit évoluer « une forme particulière de pemphigus malin », dont les bulles dégénéraient en plaques de sphacèle et en ulcères. Les lésions plus denses au voisinage des organes génitaux ont donné l'impression d'une « influence tropho-neurotique »; leur évolution fut rapide. La mort survint dans les deux cas. Leur analogie clinique avec le nôtre est évidente d'après la description et d'après la planche coloriée qui l'accompagne. Les microbes isolés de ces plaies gangreneuses étaient dans les deux cas, avec le streptocoque et le staphylocoque doré, « un bacille analogue au bacille de la diphtérie, mais moins pathogène ». L'auteur ajoute : « Son rôle dans l'aggravation spécifique de ces cas ne peut plus être douteux; et je me demande si la forme particulière de ces cas, n'est pas en partie due au fait que le pemphigus qui s'était particulièrement localisé sur la muqueuse buccale s'est diphtérisé en donnant un caractère fatal aux éruptions cutanées, qui, autrement, auraient constitué un pemphigus moins malin. »

La même année Brunner isole les mêmes microbes dans deux cas de plaies ulcéreuses des doigts et dans un cas de phlegmon du scrotum : il compare l'évolution de ces plaies devenues diphtériques à celle de la plaie de trachéotomie et il admet que cette marche spéciale est le fait d'une symbiose dont le bacille de Löffler est l'agent prépondérant, et dont le point dc départ est le pharynx des malades.

En 1894, Brunner a publié un quatrième cas. Chez une jeune fille de 13 ans il fit l'examen bactériologique d'une plaie ulcéreuse de mauvais aspect qui s'était développée sur l'annulaire de la main droite. Même constatation.

C'est la même pathogénie que Schottmüller invoque à son tour pour un ulcère gangreneux de l'aine observé chez un petit enfant. Le mal avait débuté par une phlyctène. Les microbes présents étaient le bacille de Löffler avec le staphylocoque. Ils existaient aussi dans le pharynx. L'enfant n'était pas autrement malade, mais son frère avait succombé quatorze jours avant à la diphtérie.

C'est encore cette association que Variot retrouve dans un cas de diphtérie cutanée et muqueuse dont les tendances nécrotiques étaient beaucoup moins accentuées, il est vrai, et dont la marche était sans doute favorisée par un état d'humidité de la peau (*procidence du rectum*, *exstrophie vésicale*).

Le cas, plus complexe, étudié par Waelsch sous le nom de pemphigus végétant est un dernier exemple des désordres dont cette symbiose staphylo-löfflérienne peut être rendue responsable. Dans ce cas, comme dans celui de Babes, les lésions furent multiples, elles se manifestèrent successivement, et l'évolution prolongée aboutit à la cachexie et à la mort.

Il s'agissait d'un père de famille qui contracta une angine pseudo-membraneuse à bacille de Löffler au contact de deux de ses enfants atteints d'une diphtérie mortelle. Les poussées de pemphigus commencèrent dans la convalescence et se poursuivirent pendant plus de deux mois. Le bacille était court, mais très virulent.

Dans une observation de Steffens on retrouve le bacille de Löffler associé au staphylocoque, sur une plaie gangreneuse de l'angle interne de l'œil qui avait dénudé le périoste. L'enfant, âgé de six semaines seulement, guérit par les injections de sérum antitoxique.

De toutes ces observations dans lesquelles l'identification du bacille de la diphtérie a donné un résultat positif, il faut rapprocher, pour être complet, deux mémoires tout aussi consciencieux sur des cas très analogues en apparence et qui ont été interprétés différemment.

C'est d'abord un travail de Demme qui a vu à Berne, en 1888, dans la même famille pauvre et dans le même mois,

trois enfants atteints d'un érythème malin avec gangrène disséminée de la peau. Il les attribue au staphylocoque et à un bâtonnet ou diplocoque résistant au Gram; mais il ne semble pas avoir envisagé la possibilité d'une parenté entre ce bacille et celui de Löfffer, et les caractères qu'il donne pour les cultures et les inoculations sont très différents. La ressemblance morphologique valait pourtant une mention.

L'autre mémoire est celui de Veillon et Hallé qui ont trouvé en 1901 dans les plaques de gangrène disséminée de la peau chez les enfants un microbe qu'ils ont appelé « bacillus ramosus », très analogue au bacille de la diphtérie. Il se distingue par ce caractère fondamental : il est strictement anaérobie.

Quel que soit le rôle réservé à ces nouveaux microbes, leur intervention dans l'histoire de la gangrène diphtérique de la peau empêche dès à présent de proposer pour cette pathogénie une conclusion synthétique; mais il est clair que la mention répétée du bacille de Löffler l'impose comme l'agent pathogène le plus important.

Cette pathogénie, s'il est difficile de la démontrer en l'absence de vérification expérimentale, il est facile de l'imaginer à l'exemple de plusieurs des auteurs précités. On admettrait une diphtérisation secondaire d'une lésion banale ou staphylococcienne de la peau. C'est l'interprétation qui semble s'affirmer d'abord. Sans mettre en cause le bacille de Löffler, Renaut dans son étude « sur une forme de la gangrène successive et disséminée de la peau, l'urticaire gangreneuse » faisait intervenir « l'action mécanique du grattage par les doigts malpropres » pour insérer sur les tissus des microbes qui peuvent jouer un rôle décisif dans la formation des escarres.

Cette idée générale étant admise, la présence constatée dans la lésion d'un microbe aussi nocif que le bacille de Löffler a la valeur d'un flagrant délit. Il ne saurait être un simple témoin, il est plus que compromis. Est-il le seul coupable, le principal coupable ou un simple complice? on peut

discuter. Mais il est trop souvent et trop nettement accusé : on ne pourra plus le mettre hors de cause.

Pour quelques-uns des faits analysés plus haut, on dirait qu'il est seul coupable; du moins il est seul mentionné. D'ailleurs ce n'est pas d'hier que l'on soupçonne l'intervention de la diphtérie dans certains processus gangreneux. Longtemps les deux choses furent confondues. La doctrine de Bretonneau déposséda la gangrène de tout ce qu'on pouvait attribuer à la spécificité diphtérique, mais la sélection fut parfois difficile. On en trouve des preuves dans les ouvrages de cette époque. Ainsi Caillaut, dans un curieux chapitre écrit pour opposer la « gangrène phagédénique asthénique » à la diphtérie, cite des faits où elles se confondent : dans ses observations XII, XIII et XIV la gangrène semble aboutir à la diphtérie. Trousseau, à la même époque, dit nettement que la diphtérie de la bouche est susceptible de se terminer par la gangrène lorsqu'elle a gagné la face interne des joues.

L'histoire du noma devient trop obscure dans la période prébactériologique pour qu'on multiplie ces citations. Mais on ne peut passer sous silence le travail de Woronichin. Les observations 4, 9, 11, 14 et 19 concernent des malades atteints de noma au cours de diverses infections aiguës : la coïncidence de la diphtérie est notée dans ces cinq cas, sur les 24 réunis par l'auteur.

Girode a été frappé de ces rapports. Un fait de Cadet de Gassicourt « où une gangrène de la bouche suite de rougeole se complique secondairement, à la période de détersion et de réparation, de diphtérie grave qui emporte le malade en quelques jours », deux faits qu'il a étudiés lui-même, mais trop incomplètement au point de vue de la bactériologie, lui ont suggéré des réflexions très intéressantes dans un curieux mémoire dont la conclusion, si elle est citée partiellement, nous paraît irréprochable : « Si la diphtérie est essentiellement une affection superficielle et pseudo-membraneuse, elle peut ne pas rester simplement exsudative, mais déterminer l'usure et la destruction moléculaire des tissus, ou affaiblir tellement la vitalité de toute une région que

celle-ci devienne le siège d'un ramollissement gangreneux. La diphtérie peut donc se compliquer de gangrène, il y a affinité entre les deux processus, quoiqu'ils restent, par leur nature intime, séparés de toute la distance qui existe en biologie microbienne entre les parasites et les saprophytes. » Aujourd'hui, la restriction finale est sans raison d'être, puisqu'on admet que parasitisme et saprophytisme ne sont que des états successifs pour les mêmes microbes.

Il y a mieux encore qu'une conclusion judicieuse dans ce mémoire qu'on dirait oublié : on y trouve un fait expérimental qui nous donnera le dernier mot. — D'après une communication orale à l'auteur, M. E. Roux « a pu, dans des cas de diphtérie expérimentale où le bacille de Löffler était seul en cause, constater des lésions destructives de la région malade. Les colonies microbiennes, développées en plus grande abondance et plus profondément, envahissent les tissus sous-jacents à la fausse-membrane, y déterminent une irritation cellulaire intense et des thromboses vasculaires par étranglement et entraînent soit la destruction parcellaire des tissus malades, soit même un sphacèle plus important, dont l'intensité est réglée par le conflit entre la virulence du microbe et la résistance organique individuelle. »

Dans des expériences d'inoculation diphtérique, d'Espine et Marignac ont aussi observé une lésion locale, « espèce de séquestre », avec sillon d'élimination.

Toute la pathogénie de la gangrène diphtérique tient dans cette constatation, mais la seule conclusion évidente est que dans certaines conditions qui n'étaient pas visées par ces expériences et qui restent indéterminées, le bacille de la diphtérie fait de la gangrène. C'est un fait de première importance. Au point de vue pratique, pour satisfaire absolument les médecins, il faudrait encore définir les conditions qui dans ce conflit journalier entre le microbe et l'organisme, même débilité, font l'exsudation si banale et la destruction massive si exceptionnelle. Il y a pour les partis en présence une gamme facile à parcourir, des déchéances ou des virulences et que leur rencontre fortuite aboutirait plus souvent au sphacèle s'ils étaient, eux seulement, nécessaires

La rareté clinique de ces faits impose une autre recherche.

La symbiose avec le staphylocoque offre une solution plus complète. L'association est évidente dans plusieurs cas, dans le nôtre par exemple : on commence par trouver le microbe pyogène dans des lésions qui lui appartiennent en propre; le bacille diphtérique vient ensuite, dans la phase gangreneuse. Et l'association explique quelques-uns des principaux traits de la gangrène diphtérique : 1° Son existence même, qui exige la pénétration du bacille diphtérique. Le staphylocoque soulève la barrière épidermique que le bacille de Löffler ne pourrait franchir seul; — 2° Sa distribution en îlots épars, c'est encore le staphylocoque qui la règle en colonisant çà et là au gré des inoculations accidentelles; — 3° Son allure de dermopathie infectieuse : l'érythème, les bulles, etc., appartiennent à une infection à staphylocoque qui suit sa marche ordinaire; — 4° Les poussées successives; elles appartiennent à la staphylococcie qui ne change rien ici à son évolution habituelle; — 5° Le mauvais aspect des lésions, la nécrose du derme sous-jacent; on serait disposé à en accuser plutôt le bacille de Löffler si l'on ne savait que le staphylocoque tout seul fait du pemphigus gangreneux, mais le caractère gangreneux est plus net quand le bacille de Löffler est présent. Il est permis de penser que sur ce point les deux germes ajoutent leurs effets comme deux quantités de même signe.

Ainsi comprise, la diphtérie cutanée gangreneuse (et spécialement la gangrène disséminée de la peau) ne serait le plus souvent, comme l'a dit Babes, qu'une sorte de pemphigus diphtérisé.

A cette conception encore simple, une objection s'impose tout naturellement, celle qui a déjà été opposée à chacun des microbes isolés. La gangrène de la peau est rare et l'association du staphylocoque avec le bacille de Löffler ne peut qu'être banale, puisque les deux microbes vivent presque normalement en commun sur nos muqueuses.

La staphylo-diphtérie ne résoudra rien si l'on ne sait pas pourquoi elle fait de la gangrène ici et pas ailleurs. Dans cette incertitude on peut se demander s'il ne manque pas

une donnée au problème, et si le streptocoque qui se trouve plusieurs fois noté avec les deux précédents microbes dans les observations de Babes, de Brunner, de Steffens et dans la nôtre, est légitimement exclu de l'interprétation des faits.

Son intervention ne changerait rien aux explications déjà données puisque, lui aussi, a parfois été accusé, notamment par Achard, de faire de la gangrène cutanée, et elle permettrait, si l'on peut ainsi dire, d'élever d'un degré la puissance de la symbiose. Elle permettrait aussi de pousser l'hypothèse jusque dans le détail du mécanisme pathogénique : c'est peut-être alors le streptocoque, avec sa facilité de pénétration dans les voies lymphatiques, qui introduit le staphylocoque et le bacille diphtérique jusque dans les couches profondes, et c'est peut-être encore lui qui va jusqu'aux vaisseaux organiser la thrombose selon ses procédés habituels.

Cette thrombose paraît constante. N'est-ce pas à elle qu'il faudrait d'abord s'attacher pour résoudre expérimentalement la question? C'est ce que semblent indiquer les constatations expérimentales déjà faites. Les choses se passeraient alors ainsi : la diphtérie, du fait de cette association (strepto-staphylo-diphtérie), aggravée dans le sens gangreneux; cette modification à sa virulence ayant pour effet la désagrégation moléculaire, l'ulcération simple dans les couches superficielles, le sphacèle massif dans le cas de pénétration des agents infectieux jusqu'aux couches profondes et jusqu'aux vaisseaux.

Qui sait même encore si cette complexité suffira et s'il ne faudra pas faire une place aux agents de moindre importance, spirilles par exemple, parfois entrevus, à peine mentionnés, et toujours négligés?

REMARQUES CLINIQUES

Tableau clinique. — Il est difficile de tracer une description générale de cette gangrène cutanée diphtérique. C'est une dipthérie absolument larvée. Souvent elle se manifeste à la peau après qu'elle a déjà produit des lésions classiques

sur les muqueuses : mais aussi, comme chez notre malade, on la rencontre isolée. Elle se dissimule derrière son masque de sphacèle, et si rien ne la trahit en dehors, elle est méconnaissable. Elle se dissimule encore derrière une infection générale grave ou bénigne au cours de laquelle son apparition fait l'effet d'un épisode sans importance propre, et qui inquiète seulement par la perte de substance qui peut en résulter ou par les portes qu'elle ouvre à d'autres infections. On y voit surtout l'indice d'une fâcheuse disposition individuelle et on la juge moins comme un élément que comme un signe de malignité.

Sa symptomatologie lui est prêtée par les affections multiples sur lesquelles elle se greffe. Elle échappe à l'analyse.

On pourrait pourtant, au point de vue clinique, ranger en trois séries les cas précédents :

1° *L'ulcère.* — Normalement, la diphtérie gagne la peau par une action secondaire, par une simple extension des lésions muqueuses, comme si la limite n'était plus bien nette entre l'épithélium qui lui appartient et l'épiderme qui lui est normalement interdit, mais qui, altéré par l'irritation congestive de voisinage, par le contact prolongé de liquides plus ou moins irritants, par l'action de traumatismes très superficiels (frottement, compression, etc.), a perdu ses moyens de défense et laisse la diphtérie déborder. Dans cette forme, les fausses membranes tapissent la peau comme elles tapisseraient une muqueuse, et le processus gangreneux ne modifie que très discrètement cet aspect banal sur des points plutôt exulcérés qu'ulcérés par un travail de désagrégation moléculaire dont on a le type dans la plaie souvent érodée de la trachéotomie. A distance encore, on observera ces petits ulcères au contact d'une diphtérie de vésicatoire, sur des surfaces préalablement adaptées par l'altération de l'épiderme, et l'ulcération est un épiphénomène négligeable dissimulé sous la fausse membrane.

Cette première série de cas touche de près à un type de lésions diphtériques plus récemment étudié, le panaris diphtérique, sphacèle sous-cutané le plus souvent, mais qui

adopte quelquefois le siège superficiel de l'onyxis et de la tourniole.

2° *Le noma*, mi-partie muqueux, mi-partie cutané lui aussi, paraît, à première vue, bien éloigné de ces légères érosions, et il y a eu du mérite pour les observateurs précités à constater là une nouvelle fonction diphtérique. Une description est inutile pour cette plaque de sphacèle rarement vue, mais connue de tous depuis Trousseau, et maintenue dans les traditions classiques de nos traités et de nos manuels. Elle ne se distingue pas des sphacèles d'autre sorte. Le seul point à relever est l'état général des malades ; leur déchéance physique, avancée par la maladie primitive, s'aggrave du fait de ces causes nouvelles de débilitation. C'est une infection de mauvaise nature sur un mauvais terrain. Par ses complications locales ou générales, elle est souvent mortelle.

3° *La gangrène disséminée* de la peau est classée bien à part, et même on la considère un peu comme une forme morbide indépendante. Examinée de plus près elle ne diffère pas sensiblement des précédentes.

La lésion locale est tout à fait identique dans les deux ordres de faits. C'est la plaque de sphacèle, dont l'aspect ne varie pas, qu'elle soit unique ou multiple, qu'il s'agisse du noma de la bouche, de la vulve ou du « scrotum en noix de coco » de Leclerc ou de la gangrène disséminée. C'est encore la plaie ulcéreuse de mauvais aspect que rien ne distingue de telle autre plaie mal soignée ou atonique. Ces deux types de lésions peuvent exister dans les deux cas, nous les avons vus côte à côte chez notre malade.

Ce qui distingue la gangrène disséminée, outre ce caractère de dissémination, c'est son évolution par poussées successives et son retentissement sur l'état général. Or, ces deux particularités ne lui appartiennent pas en propre.

Il résulte de l'examen de presque toutes les observations que dans un premier stade la maladie offre l'aspect d'une dermopathie à localisations disséminées et successives avec des symptômes généraux d'infection — la fièvre, en particulier — à la manière du pemphigus aigu et de certains ecthymas;

rien encore n'annonce la diphtérie, elle pourrait rester absente. Ce qu'elle ajoute au tableau clinique, c'est la tache de mauvais aspect qu'elle fait çà et là sur les plaies, et le sphacèle presque immédiat. Alors la situation peut s'aggraver, la fièvre reprend avec plus d'intensité et de continuité, la malignité se caractérise, et l'évolution s'accélère à la manière des septicémies. C'est le fait très probablement des infections multiples qui ont trouvé leur voie à travers les plaies largement ouvertes, et non de l'infection diphtérique.

A cette complication, fréquente sans doute mais non inévitable, notre malade a échappé. Chez lui, à notre sens, deux symptômes généraux seulement sont diphtériques : l'anémie accentuée par un soupçon de bouffissure telle qu'on la voit souvent chez les convalescents d'angine diphtérique, et l'albuminurie, très discrète, il est vrai, mais qui a duré plusieurs semaines. Il n'y a jamais eu de fièvre, mais les dents que le graphique des températures traçait sur la barre de 37° étaient parfois irrégulières. Les signes de toxi-infection existaient donc, et témoignaient, quoique atténués, du retentissement des lésions locales sur l'ensemble de l'organisme. Le défaut de tares a été évidemment la condition la plus importante de la résistance de cet organisme, la gangrène disséminée diphtérique est sévère surtout à l'égard des sujets mal préparés.

Le *diagnostic* d'une forme de diphtérie si anormale et, cliniquement, si mal caractérisée, ne peut être que bactériologique. Les hésitations et les interprétations si diverses dont notre cas a été l'objet montrent l'insuffisance de nos moyens habituels même quand ils sont à la disposition des spécialistes les plus compétents.

Si l'on veut discuter toutes les hypothèses offertes par un diagnostic différentiel bien méthodique, on risque de passer en revue les trop nombreuses dermopathies susceptibles d'appeler la diphtérie sur les lésions qu'elles ont faites, de l'y fixer et de la masquer. Et ce n'est pas tout : la diphtérie, à son tour, dénature les éléments sur lesquels elle se greffe. Passe encore si le produit de la greffe était toujours une plaque de sphacèle, mais ce peut être aussi une ulcé-

ration, tapissée ou non par une fausse membrane plus ou moins typique. Les aspects que peut revêtir cette symbiose sont si variés, qu'elle peut ressembler à tout, et ne ressemble à rien.

Mieux vaut reconnaître tout de suite son embarras, et s'adresser à la bactériologie. Si l'on admet que sous l'escarre ou dans l'ulcère atypique un microbe aussi notable que celui de Löffler peut se cacher, c'est lui qu'on recherchera d'abord. Et le diagnostic sera facile, à condition d'éviter les pièges tendus.

La première des fautes à commettre est celle qui nous a détournés, pendant trois semaines, de la vérité. Pour recueillir l'agent pathogène à l'état de pureté, on croit devoir le chercher dans la lésion élémentaire la plus récente. Or, précisément, il ne s'agit pas ici d'isoler l'agent primitif et d'éliminer la foule des bactéries qui foisonnent dans les plaies mal tenues, c'est dans cette foule même qu'il faut « cueillir le vrai coupable ». Le staphylocoque sur lequel on mettra la main, si l'on n'est averti, n'est, au point de vue final, le traitement, qu'un comparse. C'est donc sur les lésions déjà faites qu'il faut surprendre le bacille de Löffler, après que, simple agent d'infection secondaire, il a usurpé la fonction de microbe pathogène principal. Et comme le hasard des inoculations ne le sème pas indistinctement partout, on ne s'arrêtera pas à un premier résultat négatif, il sera prudent de chercher ailleurs, ou de revenir à la même place après quelques jours. Bien entendu, on examinera le contenu bactérien du pharynx.

Dans les frottis bien colorés, on craindra sans doute d'identifier avec le bacille de Löffler un bâtonnet trop court, trop trapu, souvent en diplocoque : il est indispensable de procéder à l'isolement sur sérum.

Avec ces précautions, nous ne garantissons pas la présence du microbe de la diphtérie dans toutes les gangrènes de la peau, ni même dans tous les cas de gangrène disséminée, nous affirmons seulement qu'il sera moins souvent méconnu.

Quand cette bactériologie de laboratoire sera trop compliquée, on pourra la simplifier ou y suppléer : l'existence

récente ou voisine d'une diphtérie épidémique ou sporadique pourra donner des présomptions suffisantes; on essaiera quelques injections de sérum spécifique; si elles modifient l'aspect des lésions, elles tiendront lieu d'une détermination bactériologique.

Et même s'il n'y a pas de diphtérie dans l'air, nous ne voyons pas pourquoi le médecin se priverait de ce renseignement. Les malades sont assez entraînés aujourd'hui aux injections de sérum de toute nature pour accepter sans s'inquiéter quelques piqûres qu'il faudra peut-être multiplier plus tard en connaissance de cause ; si elles sont inutiles, le désagrément ne sera pas plus grand que pour tel cyto-diagnostic ou séro-diagnostic négatifs, qui étaient pourtant indispensables.

Traitement. — Depuis la découverte du sérum antidiphtérique, on n'a pas manqué de l'employer dans les cas de gangrène cutanée à bacille de Löffler. Toujours il a été efficace. Il a été nécessaire, quelquefois, de répéter les injections, mais la gangrène finit par céder. Sous ce contrôle, on doit admettre que le bacille de Löffler est bien l'élément étiologique essentiel, et aussi qu'il donne l'indication thérapeutique dominante. Son influence étant écartée, la réparation n'est plus qu'une question de temps, d'antisepsie et de phagocytose.

Si cette forme clinique, jadis commune peut-être, est rare aujourd'hui, c'est, dit-on, que la propreté, aidée par l'antisepsie, fait des progrès. Dans l'espèce, les antiseptiques ont l'avantage de s'adresser indistinctement à tous les agents pathogènes, et de les toucher tous plus ou moins; l'expérience montre pourtant qu'il vaut mieux désagréger le bloc de cette symbiose, en détruisant directement l'un de ses éléments constitutifs. Nous pensons donc que les injections antitoxiques seraient indiquées même dans les cas où la lésion suspecte semblerait négligeable au milieu d'accidents généraux ou locaux inquiétants; pour les essayer, il n'y a même pas à attendre la réponse positive d'un examen bactériologique, surtout si le diagnostic est suggéré par quelque renseignement étiologique.

La connaissance de la gangrène cutanée diphtérique aura encore son utilité en prophylaxie, en engageant une fois de plus à surveiller l'asepsie des surfaces chez les malades eux-mêmes, en dépistant une voie possible de contagion dans les milieux encombrés et malpropres, en indiquant une complication à prévoir et à écarter chez les petits malades atteints d'une lésion traumatique ou infectieuse des téguments au voisinage des diphtériques. C'est donc du traitement que dépend le pronostic. Les injections pratiquées en temps opportun préviendront les difficultés qui résultent de ces pertes de substance, elles s'opposeront aussi aux septicémies et aux pyohémies secondaires qui ont trop souvent ajouté leur malignité à celle de la diphtérie cutanée, ou du noma diphtérique.

Il est même à prévoir que l'emploi des injections de sérum antitoxique appliquées systématiquement aux individus sains de l'entourage d'un diphtérique aura pour résultat de supprimer complètement cet échantillon oublié d'une pathologie disparue.

CONCLUSIONS

La gangrène disséminée de la peau n'est pas une espèce nosologique une et indivisible. Il y a une *gangrène cutanée disséminée diphtérique.*

Au point de vue pathogénique : La gangrène disséminée diphtérique résulte de l'action du bacille de Löffler, probablement aidé par une symbiose polymicrobienne.

Au point de vue clinique : On doit considérer que la gangrène disséminée de la peau est souvent une forme atypique de diphtérie. Elle n'a pas de symptomatologie propre. Le diagnostic doit être bactériologique. Les injections répétées de sérum antitoxique répondent à la principale indication thérapeutique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ABEL. Ein fall von Wunddiphtérie mit Nachweis von Diphteriebacillen (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1894, n° 26, p. 548).

ACHARD. Les gangrènes cutanées médicales (*Bulletin médical*, 1894, p. 1007).

V. BABES. Sur une forme particulière de pemphigus malin (*Atlas international des maladies rares de la peau*, XXVI, 1893).

BAGINSKY. Diphterie und diphterischer Croup (*Nothnagel's spec. Pathol. medic. Thérap.*, 1898, p. 251).

C. BRUNNER. Ueber Wunddiphteritis (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1893, p. 515, 547, 573; — Eine weitere Beobachtung von Wunddiphterie (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1894, n° 21).

C. CAILLAULT. *Traité pratique des maladies de la peau chez les enfants* (Paris, 1859).

M. CAILLAUD. Des gangrènes infectieuses disséminées de la peau chez les enfants (*Thèse* de Paris, 1896).

CARLE. Des gangrènes multiples et primitives de la peau (*Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1902, III, p. 865).

CHARMOY. Étude sur les gangrènes disséminées de la peau chez les enfants (*Thèse* de Paris, 1890).

DEMME. Zur Kenntniss der schweren Erythema und der acuten multipler Hautgangrän (*Fortschritte der Medicin*, 1888, VI, p. 241).

D'ESPINE et DE MARIGNAC. Recherches expérimentales sur le bacille diphtérique (*Revue médicale de la Suisse romande*, 1890, p 107).

N. FEDELE. Di una rare localizzazione della difterite (*Gazz. degli osped.*, 6 avril 1899, p. 417).

FREYMUTH et PETRUSCHKY. Ein Fall von Vulvitis gangrœnosa (noma genitalium) mit Diphteriebacillenbefund. Behandlung mit Heilserum. Heilung (*Deutsche medicin. Wochenschrift*, 14 avril 1898, p. 232).

PAUL GALLOIS. Des gangrènes disséminées de la peau chez les enfants (*Bulletin médical*, 1889, p. 1111-1123).

GIRODE. Diphtérie et gangrène (*Revue de médecine*, 1891, XI, p. 91).

P. GASTOU et CANUET. Sur une forme de dermatite pustulo-ulcéreuse généralisée. Staphylococcie cutanée gangreneuse à poussées successives (*Bulletin de la Société de dermatologie*, 11 avril 1896, p. 297).

LOUIS LE CLERC. De la diphtérie du scrotum. Considérations générales sur la diphtérie de la peau (*La Clinique*, 3-10 février 1898, XII, p. 65-105).

BRUNO LEICK. Primäre Diphterie der Vulva (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, 22 mars 1900, p. 195).

A. W. K. MULLER. Ueber seltenere Lokalisation des Diphterie-bacillus auf Haut und Schleimhaut (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1899. n° 6, p. 91).

E. NEISSER. Ein Fall von Hautdiphterie (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, 21 mai 1891, n° 21, p. 703).

PASSINI et LEINER. Ueber einen Fall von Noma faciei (*Wien. klin. Woch.*, 1899, n° 28).

D. RATH. Zur Bacteriologia der Gangrän (*Centralb. f. Bacteriol.*, 1899, XXV, p. 706).

JULES RENAULT. Gangrènes disséminées de la peau (*Traité des maladies de l'enfance*, V, 1898, p. 407).

RENAUT. Sur une forme de la gangrène soccessive et disséminée de la peau, l'urticaire gangreneuse (*Médecine moderne*, 20 février 1890, n° 9, p. 161).

A. SCHOTTMÜLLER. Ein Fall von Wunddiphterie mit Diphteriebacillen bei gleich-

zeitigem Vorhandensein von Diphteriebacillen im gesunden Rachen (*Deutsche Medicinische Wochenschrift*, 1895, n° 17, p. 272).
SEVESTRE et L. MARTIN. Diphtérie (*Traité des maladies de l'enfance*, I, 1897, p. 594).
G.-H.-H. SPRONK. Ein Fall des Klebs-Löffler' schen Diphteriebacillus in die Unterhaut des Menschen (*Centralb. f. allg. Pathol.*, 1er janvier 1892, III, Bd. p. 1).
P. STEFFENS. Ein Fall von Lidgangrän mit Diphteriebacillusbefund (*Klin. Monastbl. f. Augenheilkunde*, Stuttgart, mai 1900, XXXVIII, p. 339-333; — *Ophthalmologische Klinische*, 1901, p. 10).
A. TROUSSEAU. *Clinique médicale* (Paris, Baillière, 1861, I, p. 361).
G. VARIOT. Exstrophie de la vessie. Plaques membraneuses diphtériques sur la muqueuse vésicale exstrophiée, sur la muqueuse du rectum procident, sur la peau interfessière. Croup antérieur (*Journ. de clin. et de thérap. inf.*, 2 avril 1896, IV, p. 283).
A. VEILLON et HALLÉ. Gangrène disséminée de la peau chez les enfants (*Ann. de dermatologie*, 1901, II, p. 401).
L. WAELSCH. Ueber einen Bacterienbefund bei Pemphigus vegetans nebst Bemerkungen zur Differentialdiagnose zwischen Diphterie-und Pseudodiphterie bacillen (*Arch. für Dermatologie und Syph.*, 1899, Bd. 50, p. 71).
N. WORONICHIN. Ueber Noma, nach Beobachtüngen im Elisabeth-Kinder-Spitale während 17 Jahren (*Jahrbuch. für Kinderheilkunde*, N. F. Bd. 26, 1887).

EXPLICATION DE LA PLANCHE XI

FIG. 1. — Une travée conjonctive profonde avec des vaisseaux thrombosés. (Hématéine-éosine.)

FIG. 2. — Une travée conjonctive à la face profondé du derme nécrosé. Amas de microbes colorés par le Gram. Staphylocoques, bacilles de Löffler. (Gram-éosine.)

FIG. 3. — Coupe de l'escarre : Plans épidermiques envahis par les microbes. Derme. Aréoles conjonctives du tissu sous-cutané. Colonies microbiennes profondes. (Gram-éosine.)

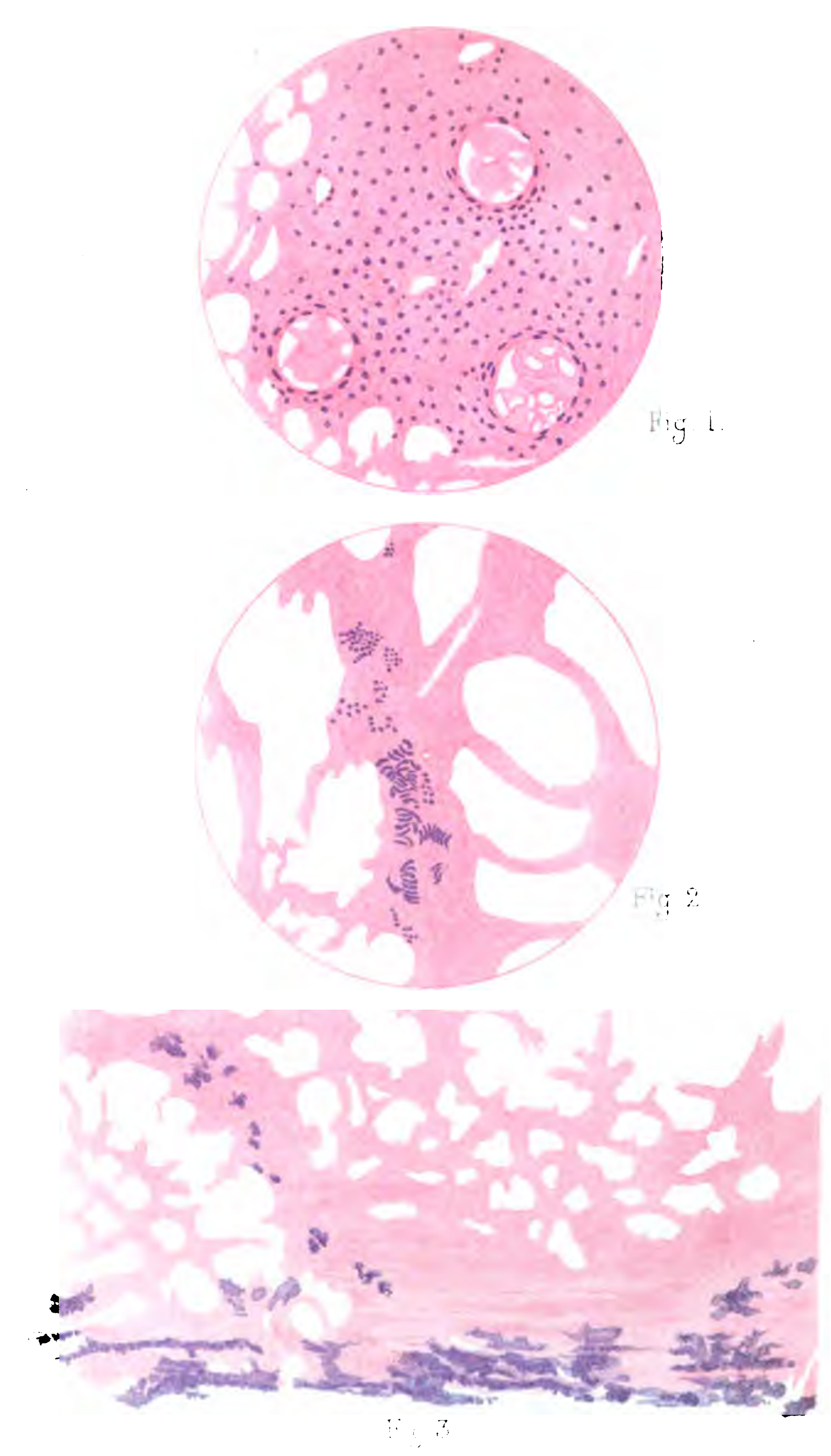


Fig. 1.

Fig. 2

Fig. 3

VIII

NOUVELLE NOTE
SUR LES MOUVEMENTS DES LYMPHOCYTES

PAR

Le Dr Alfred **WOLFF** (de Berlin)

La réponse de M. Jolly, à mon précédent travail, traite d'abord une question de forme grammaticale, en disant que : « La portée de cette phrase dépasse probablement la pensée de son auteur; mais pour tout lecteur français non prévenu, elle signifie clairement que je me suis attribué une chose qui ne m'appartenait pas. »

Voici la phrase dont il s'agit : « Je ne suis pas du même avis que Jolly, qui croit que, par ses recherches *seulement*, les mouvements des lymphocytes ont été constatés définitivement. »

Je veux ajouter que je n'avais pas mis cette phrase entre guillemets et qu'elle n'était pas un passage cité du travail de Jolly, mais un extrait de ce que Jolly, d'après mon opinion, a voulu dire dans son travail.

Je constate qu'à mon avis et, comme j'espère aussi, à l'avis de chaque lecteur non prévenu, le sens de cette phrase est, que par les recherches précédentes de H. Hirschfeld et les miennes, la question des mouvements des lymphocytes n'était pas plus douteuse et que, par conséquent, la constatation *définitive* n'est pas due à M. Jolly.

Comme M. Jolly n'essaye pas notre technique, que, d'après son opinion, comme nous allons le démontrer encore, le résultat de nos recherches est douteux, il aurait le droit de

s'attribuer la priorité de cette observation, pourvu que son jugement sur notre technique fût juste. Par conséquence je n'ai pas pu lui reprocher de s'être attribué quelque chose qui ne lui appartenait pas.

Si, en vérité, il avait cru qu'il s'agit d'une erreur de langue très excusable chez un étranger, il n'aurait pas eu besoin de reproduire complètement les *Comptes rendus de la Société de Biologie* (14 juin 1902).

D'un passage postérieur de son travail : « Si je n'ai pas dit que, par mes recherches seulement, etc., je pourrais donc être tenté de l'écrire aujourd'hui », il résulte que j'avais le droit de tirer ces conséquences de ses recherches.

Je n'ai pas non plus reproché à M. Jolly de ne pas m'avoir cité.

Pour moi il s'agissait surtout, dans mon article de ces *Archives* (1902, nº 6), de la défense de ma technique et, d'après les explications de Jolly, on pourrait être tenté de croire que ma défense était une attaque.

Résumons en peu de mots toutes les recherches sur les mouvements des lymphocytes, publiées avant H. Hirschfeld et A. Wolff.

Il est exact que Ranvier[1] a vu le premier, à ce qu'il me semble, des mouvements des cellules du suc des ganglions. Mais pour lui, les cellules polynucléaires sont d'autres éléments de la lymphe, qu'il ne distingue pas des cellules lymphatiques, mais qu'il appelle « cellules lymphatiques [2]. »

A mon avis, il n'est pas nécessaire de discuter si les mouvements des lymphocytes pouvaient être prouvés incon-

1. Ranvier, *Traité technique d'histologie*, IIe édit., 1875, p. 693. Le suc des ganglions lymphatiques paraît constitué par des cellules lymphatiques, possédant dans leur intérieur un seul noyau qui en occupe presque la masse. Les cellules du suc des ganglions lymphatiques du lapin paraissent animées de mouvements amœboïdes, comme les autres éléments de la lymphe.

2. P. 694 : « Les éléments cellulaires de la lymphe jouent dans l'organisme un rôle considérable, dont on apprécie l'importance surtout depuis qu'on connaît deux phénomènes essentiels qui leur appartiennent, la migration et la diapédèse. La migration des cellules lymphatiques à travers tout l'organisme, leur *abondance* dans les parties enflammées, etc. » P. 210 : « Les globules blancs, qui se trouvent dans les préparations du sang, sont *absolument* semblables par leur aspect et leurs propriétés aux cellules lymphatiques. » P. 177 : « Les cellules (lymphatiques), inertes, FORMENT LES ABCÈS (!) »

testablement par Ranvier, puisque des recherches, qui ne distinguaient pas les deux groupes, les granulocytes des lymphocytes, ne suffisaient pas pour résoudre cette question. Ce que j'avais dit dans mon travail allemand (*Berliner klin. Wochenschrift*, 1901, n° 52), sur les recherches de Schulze, doit s'appliquer aussi à celles de Ranvier.

Dans ses travaux (publiés dans les *C. r. de la Soc. de biologie*, 8 janvier 1898, et *Arch. de méd. expér.*, 1898, p. 621), M. Jolly décrit des mouvements des lymphocytes dans la leucémie, de la manière suivante :

« Mais je n'avais pu démontrer qu'il s'agissait là de lymphocytes, parce que je n'avais pu voir le noyau pendant les mouvements, j'avais conclu seulement que cette mobilité était *vraisemblable*, si on s'en rapportait de plus aux résultats très nets que donne l'observation de cellules analogues dans la lymphe des batraciens. Les petits leucocytes, d'un diamètre égal ou inférieur aux globules rouges, n'ont presque jamais présenté de mouvements ni de déformations »... et s'il les a vus : « Il n'est pourtant pas possible de dire qu'il s'agissait là de petits mononucléaires, car dans ces conditions le noyau n'est point visible et *de plus*, il existait dans le sang. sur les préparations fixées et colorées, des polynucléaires d'un diamètre voisin de celui des globules rouges. »

Je ne saurais rien ajouter à cette critique, faite par M. Jolly lui-même.

Il s'ensuit que l'agar Deetjen rend plus facile l'observation des mouvements des lymphocytes, et grâce aux méthodes de coloration vitale, les résultats obtenus par le mélange Deetjen sont garantis. Nous voyons encore que Jolly a fait aussi de telles recherches, il y a maintenant cinq années, sans arriver à des résultats définitifs. Il avait dit que le noyau des leucocytes vivants du sang de l'homme ne se voit pas. Tout d'un coup, à présent que, selon notre opinion, la question était tranchée par nos recherches, Jolly a des résultats positifs sans aucune restriction, car il prétend que les lymphocytes montrent des mouvements, non sans nous faire, il est vrai, le reproche d'avoir employé une mauvaise technique.

Je veux seulement faire ressortir que les résultats obtenus chez des batraciens ne peuvent être transférés à l'homme, parce que les conditions de l'hématogénèse de ces deux espèces sont trop différentes.

Il s'ensuit qu'une preuve exacte des mouvements des lymphocytes n'existait pas encore, et que Hirschfeld et moi avons publié les premiers les observations des mouvements des lymphocytes sans aucune réserve.

Quant à notre technique, Jolly en juge de la manière suivante : « Mais quand il s'agit de rechercher les mouvements discutés, c'est une technique à éviter afin de ne pas risquer de prendre pour des mouvements de simples phénomènes de cytolyse. »

J'ai essayé de démontrer, dans mon dernier travail dans les *Archives*, pourquoi la technique employée par nous n'est pas à rejeter et surtout à cause des résultats obtenus par la coloration vitale (Cf. ces *Archives*, 1902, n° 6). Je veux seulement appeler l'attention de Jolly sur ce point, que la cytolyse n'est pas absolument évitable, quand on observe les cellules dans leur propre sérum, puisque dans le sérum lui-même il y a des phénomènes cytolytiques, qui se passent ici plus vite que, par exemple, dans une solution de sel physiologique, que Jolly rejette aussi comme l'agar de Deetjen.

Et surtout j'insiste sur ce que dans beaucoup de cas de leucémies (spécialement lymphatiques), le caractère du procès leucémique consiste pour une grande partie dans ce que la dissolution des cellules dans leur propre sérum a augmenté par rapport à l'état normal, comme le prouvent les cellules nombreuses qui se trouvent en dissolution, et qui ne se colorent que très mal par la matière colorante. Il ne faut pas croire qu'il s'agit là de jeunes cellules extrêmement sensibles, écrasées par la préparation, parce que dans les cellules broyées seulement mécaniquement, leur affinité chromatique ne changerait pas.

Supposons même que Jolly ait raison et que seule l'observation des mouvements des lymphocytes dans le sang natif ait pu donner un résultat incontestable, on ne lui attribuerait pas la priorité, puisque Rosin et Bibergeit

(*Deutsche mediz. Wochenschrift*, 1902) ont déjà constaté ce que Jolly demande (j'avais déjà cité ce travail dans ma communication précédente, sans que Jolly tînt compte de ce fait). Il est vrai qu'ils n'ont pas prétendu avoir vu les premiers les mouvements des lymphocytes incontestablement, mais ils ont seulement confirmé nos recherches.

Enfin je vais ajouter encore quelques mots sur le « dogme » de l'immobilité des lymphocytes. Voilà ce que Jolly en dit : « Or, elle était si peu un dogme que dans mon travail de 1898 (ces *Archives*, p. 546 et 616) j'ai conclu nettement à leur mobilité... ; l'activité amiboïde, propriété physiologique fondamentale, est commune à tous. »

Il me faut donc convenir que Jolly avant d'autres a affirmé la mobilité de toutes les cellules du sang ; mais les arguments, sur lesquels il appuyait cette opinion, étaient tels, que Ehrlich, dans son ouvrage classique (*Die Anämie; Schlusbetrachungen a. Nothnagel Spec. Pathol. u. Therapie*, Bd 8, I, 3), dit que les lymphocytes sont caractérisés par l'absence des mouvements[1] et Pappenheim en juge de même[2]. Comme l'ouvrage d'Ehrlich représente le résumé de nos connaissances bien établies sur le sang, Jolly, sous ce rapport, doit diriger la polémique vers une autre adresse.

Il n'importe guère pour la question des mouvements des lymphocytes de constater si c'est moi, qui ai vu les noyaux

1. Wenn wir die Lymphocyten mit den verschiedenen Typen der polynucleaeren Zellen vergleichen, so sind sie, von den rein morphologischen Kriterien abgesehen, hauptsächlich durch den Mangel wichtiger biologischer Eigenschaften charakterisiert. Ich erwähne hier nur den Mangel der specifischen Granulation, das Fehlen lebhafter Eigenbewegung und die hierduch bedingte Unfähigkeit zur Emigration, etc.

2. Es ist nämlich eines der wichtigsten Leitsätze der modernen Hämatologie, dass den ungekörnten basophilen Lymphocyten in funktionneller Beziehung chemotaktische Eigenschaften und also auch active Emigrationsfähigkeit abzu erkennen sind.

Bereits oben haben wir erwähnt, dass diesen Gebilden (kleinen Lymphocyten) Locomobilität und activ chemotaktische Eigenschaften abgesprochen werden (*Virchow's Archiv*, Bd. 164, p. 104).

An ungekörnten Lymphocyten und uninucleären Leucocyten ist Locomobilität bisher nicht beobachtet worden (*Loc. cit.*, p. 96).

Activ bezeichnet er sie (die myeloïde Leukämie) im Gegensatz zur lymphatischen Leukämie, weil er der Ansicht ist, dass nur den Körnchenführenden Zellen active Locomobilität zukommt, den Lymphocyten aber nicht (*Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 47, p. 268).

des lymphocytes pendant leurs mouvements ou non, parce que j'avais constaté l'identité des cellules en question avec des lymphocytes par la coloration post-vitale du noyau (c'est-à-dire non vitale, parce qu'elle s'effectue après la mort de la cellule) ; mes dessins démontrent que je les ai vus certainement.

Quant aux réserves faites par Jolly à l'égard des conclusions théoriques, tirées par moi des mouvements (lymphocytose active), je n'y peux répondre que dans ce point, fondé seulement sur une déduction : il faut donner à chaque auteur le droit de sa propre opinion.

Assurément l'on trouve des amas de lymphocytes dans des exsudats, réductibles, très vraisemblablement, à une attraction chimiotactique ; mais il me faut mentionner que Patella, dans sa grande monographie (*Sulla morfologia degli essudati*, Siena, 1903), regarde ces lymphocytes comme des produits de dégénération des cellules épithéliales.

Pour constater la lymphocytose active, nous n'avons à vrai dire que les moyens suivants :

1° De prouver que les lymphocytes en général ont la possibilité de se mouvoir et d'être sensibles à des attractions chimiotactiques ;

2° De trouver des lymphocytes hématogènes dans des exsudats ;

3° D'observer le phénomène de la migration, ce qu'on peut prouver chez l'homme sur des coupes seulement.

Toutes les trois preuves ont été faites, à mon avis, depuis que Mosse, il y a peu de temps, a présenté des préparations sur lesquelles les lymphocytes se trouvaient en dedans des parois vasculaires (*Zeitschrift f. klin. Medizin*, Bd. 50, Heft 1/2) et que Grimbel (*Virchow's Archiv*, vol. CLXXII) a trouvé les lymphocytes même entre l'endothélium et la tunique moyenne.

La question de priorité relativement aux mouvements des lymphocytes et à la technique est donc tranchée pour moi, si de nouvelles raisons ne seront alléguées par M. Jolly.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Mécanisme de la glycosurie phloridzique, par **F.-W. Pavy, T.-G. Brodie** et **R. L. Siau** (*Journ. of physiol.*, 16 juin 1903, vol. XXIX, p. 467).

Les auteurs de ce mémoire ont répété l'expérience de Zuntz et confirmé ses résultats. En injectant de la phloridzine dans l'artère de l'un des reins, ils ont vu la glycosurie se produire d'abord dans ce rein et ensuite dans l'autre; en outre, elle était plus abondante pour le premier que pour le second.

En faisant circuler dans un rein du sang contenant de la phloridzine, ils ont constaté qu'il y avait une diurèse accompagnée de glycosurie, mais sans élévation de la pression artérielle, et sans dilatation des vaisseaux du rein, comme le démontraient les tracés oncométriques. La glycosurie est notable et la quantité de sucre trouvée dans l'urine ne peut être expliquée par la disparition du sucre du sang. Elle dépasse aussi de beaucoup celle qui pourrait être produite aux dépens de la phloridzine injectée.

Von Mering a montré que des oies auxquelles il avait extirpé le foie pouvaient être encore rendues glycosuriques par l'administration de phloridzine. Les auteurs ont pratiqué chez le chien l'ablation, non seulement du foie, mais de tous les autres viscères abdominaux, sauf les reins, bien entendu, ce qui permet la survie de l'animal pendant quelques heures. Cette ablation est suivie d'un abaissement du sucre sanguin. Or, en injectant simultanément de la phloridzine, ils ont constaté que l'abaissement du sucre sanguin est identique et que néanmoins la glycosurie est abondante et persiste après que le sucre du sang est tombé au plus bas taux. Le sucre excrété dans ces conditions peut excéder de beaucoup celui qui existe dans le sang circulant. Il dépasse aussi le sucre perdu par le sang : dans une expérience, la perte du sang en sucre était représentée par 1 gramme et l'excrétion atteignait $5^{gr},5$. Comment admettre, dès lors, que le sucre du sang soit

la source de la glycosurie phloridzique, comme l'admet von Mering?

Aussi les auteurs rejettent-ils les théories proposées jusqu'ici pour expliquer la glycosurie phloridzique. Ils pensent que le sucre est formé dans le rein, peut-être aux dépens des hydrates de carbone combinés à des corps protéiques. D'après leur théorie, la phloridzine exerce sur les cellules des tubes contournés une action spécifique, en vertu de laquelle elles acquièrent le pouvoir de former du dextrose, comme les cellules de la glande mammaire forment du lactose.

C. A.

Protozoaires et maladies (Protozoa and disease), par **J. Jackson Clarke**, 1re partie, 1 vol. in-8 de 177 pages. Londres, 1903, Baillière, Tindall et Cox.

Ce volume est consacré principalement à l'état morphologique des protozoaires pathogènes. Après un chapitre général sur la classification des organismes unicellulaires et sur la structure de la cellule, l'auteur décrit successivement les différents types de protozoaires pathogènes pour l'homme et pour les animaux, notamment : les amibes et leurs rapports avec la dysenterie, les plasmodies de la malaria, les grégarines, les coccidies du lapin, le pirosoma bigemiuum de la maladie du Texas, les myxosporidies et sarcosporidies, les trypanosomes et le parasite de la nagana, les paramécies.

L'ouvrage se termine par un court chapitre sur les maladies dont peuvent eux-mêmes souffrir les protozoaires, et par un exposé succinct des méthodes techniques propres à étudier les parasites unicellulaires.

Toutes les descriptions sont fort claires et de nombreuses figures facilitent l'intelligence du texte.

C. A.

Chorionépithéliome malin et productions analogues dans les tératomes testiculaires (Ueber das maligne Chorionepitheliome und die analogen Wucherungen in Hodenteratomen), par **W. Risel**, 1 fasc. in-8 de 170 p., avec 2 figures dans le texte et 3 planches. Extrait des Travaux de l'Institut pathologique de Leipzig dirigé par le professeur F. Marchand. Leipzig, 1903, S. Hirzel.

Ce long travail est consacré à l'étude des tumeurs décrites sous les noms divers de chorionépithéliomes, déciduomes, syncytiomes, etc., dont la nature et l'origine ont soulevé de nombreuses discussions. Après un exposé des diverses théories émises à leur sujet, l'auteur rapporte plusieurs observations personnelles.

Il résulte de ses recherches que la division des deux formes principales de chorionépithéliomes malins en cas typiques et atypiques n'est pas absolument rigoureuse. On trouve, en effet, des intermédiaires entre les cas où le tissu néoplasique a l'aspect caractéristique de l'épithélium chorial au début de la grossesse, où il est formé du syncytium et de la couche cellulaire, et les cas atypiques où le tissu néoplasique a perdu la disposition normale de l'épithélium chorial.

Dans ces cas il s'agit, en général, non d'une tumeur proprement dite, mais plutôt d'une infiltration du tissu par des cellules ectodermiques isolées, processus très analogue à l'invasion des cellules migratrices choriales dans la caduque basale, qu'on observe dans les môles hydatiformes et dans les premiers stades du développement du placenta normal. On ne peut douter, d'ailleurs, que ces grandes cellules ne dérivent de l'épithélium chorial.

Dans les formes typiques, on peut, dans les parties jeunes de la néoformation, observer une reproduction de l'état normal dans la couche supérieure de la sérotine, comme l'a décrit Langhans. Mais le fait est, d'après l'auteur, inconstant.

Il rejette l'opinion des auteurs pour qui les chorionépithéliomes sont formés seulement d'éléments de la couche cellulaire ou du syncytium.

Il insiste sur les rapports des cellules néoplasiques avec la fibrine. Dans l'infiltration diffuse du tissu utérin par les cellules chorio-épithéliales isolées, ces dernières sont entourées de trabécules de fibrine plus ou moins fines. Dans les nodules néoplasiques typiques, on rencontre entre les divers éléments néoplasiques un exsudat fibrineux plus ou moins abondant, surtout dans les parties les plus récemment nécrosées. Il y a là une analogie très grande avec ce qu'on observe dans le placenta ou la sérotine à l'état normal et encore plus dans la môle vésiculaire.

Dans les chorionépithéliomes, les cellules chorio-épithéliales pénètrent dans la paroi utérine, envahissent les vaisseaux et font irruption dans leur lumière. Le développement intra-vasculaire du tissu néoplasique, l'absence de vaisseaux propres et de tissu conjonctif dans ces masses épithéliales, la disposition réciproque du syncytium et de la couche cellulaire correspondent bien à l'état de l'épithélium chorial au début de la grossesse normale. Les rapports du néoplasme avec les vaisseaux sanguins expliquent bien les métastases.

L'auteur insiste sur l'intérêt que présente, au point de vue de la pathologie générale des tumeurs, la propagation diffuse des cellules chorio-épithéliales dans les tissus des différents organes, qui rappelle souvent l'aspect du sarcome, quoique l'origine épithéliale de ces cellules ne soit pas douteuse. Il en ressort bien que dans la néoformation épithéliale maligne les éléments néoplasiques ne sont pas toujours disposés sous forme de cordons cellulaires compacts.

Dans une deuxième partie, l'auteur étudie les productions analogues aux chorionépithéliomes, qu'on observe dans les tératomes, particulièrement dans ceux du testicule, et il en rapporte deux cas personnels.

C. A.

CLINIQUE MÉDICALE LAËNNEC. — **Planches murales destinées à l'enseignement de l'hématologie et de la cytologie**, publiées sous la direction de **L. Landouzy**, professeur de clinique, et **M. Labbé**, chef de laboratoire. Quinze planches du format 80 × 62 centimètres, tirées sur papier toile très fort, munies d'œillets permettant de les suspendre sur deux pitons et réunies dans un carton disposé spécialement à cet effet. (Paris, Masson et C[ie], éditeurs.) Cette collection est accompagnée d'un texte explicatif rédigé en français, allemand et anglais. Prix de la collection : 60 francs.

L'importance de plus en plus grande de l'hématologie et de la cytologie, l'intérêt de ces études appliquées au diagnostic et au pronostic des maladies médicales et chirurgicales, ont paru justifier la publication que nous annonçons aujourd'hui.

Il est nécessaire de pouvoir montrer, au cours d'une leçon faite devant de nombreux élèves : les globules rouges et les globules blancs du sang normal ; les différentes espèces leucocytaires rencontrées dans le sang au cours des maladies ; les aspects multiples du sérum sanguin ; les éléments cellulaires trouvés dans les épanchements des séreuses, dont l'étude pratique mène au cytodiagnostic. Pour apprendre à connaître ces cellules dont on s'est tant occupé depuis quelques années, aucune description ne vaut une planche en couleurs.

Les éditeurs ont donc voulu faire, pour le sang et les sérosités pathologiques, ce qui avait été fait pour la bactériologie ; le succès obtenu par les planches murales publiées sous la direction de l'Institut Pasteur les y engageait. Dans ce but, ils se sont adressés à M. le professeur Landouzy, qui, dans le laboratoire de sa clinique de l'hôpital Laënnec, a organisé un enseignement théorique et pratique complet de l'hématologie. Les planches que nous annonçons, sont la reproduction fidèle des dessins typiques et très démonstratifs que M. Marcel Labbé a fait faire, sous sa direction, d'après les préparations qui lui servent aux démonstrations hématoscopiques et cytoscopiques.

Par la lithographie ont été reproduites les préparations microscopiques avec leurs couleurs, et la sincérité du dessin ne nuit en rien à l'exécution artistique.

Cette collection comprend quinze planches fondamentales, pour l'enseignement de l'hématologie et de la cytologie. Les principaux sujets traités sont : les globules du sang normal vus sur des prépara-

tions diversement colorées (à l'hématéine éosine, au triacide d'Ehrlich, au bleu de Unna); les éléments du sang pathologique au cours de la variole, des leucémies lymphatiques et myélogène; les altérations des globules rouges dans les anémies; la coagulation du sang; les sérums normal, bilieux, laqué, opalescent; la réaction de Gmelin dans le sérum; l'étude de la résistance globulaire; le cytodiagnostic des pleurésies tuberculeuses primaire et secondaire, pneumococcique, sarcomateuse; des épanchements mécaniques des cardiopathes et des brightiqnes.

Le Gérant : Pierre Auger.

15e Année. Novembre 1903. N° 6.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES SUB LES POISONS MICROBIENS

Les poisons microbiens à détermination locale prédominante

PAR

Le Dr Jules AUCLAIR
Médecin des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR J. GRANCHER

I

Il est permis d'envisager, comme l'expression d'une loi à peu près générale, ce fait, que les microbes pathogènes, les aérobies tout au moins, agissent au sein des tissus vivants bien plus par des toxines que par leur activité biologique, s'exerçant aux dépens des éléments anatomiques.

Il est permis de considérer, comme l'expression d'une autre loi tout aussi générale, le fait, que ces microbes pathogènes manifestent, leur action, à l'aide de deux grandes sortes de produits toxiques : les uns, solubles dans le milieu de culture, d'une diffusion plus ou moins rapide, empruntant, pour se répandre dans l'organisme, les voies lymphatique, nerveuse ou sanguine, déterminent des effets généraux, à distance du germe qui les produit; les autres, insolubles dans le milieu intérieur, adhérents aux corps microbiens, d'une diffusion lente et peu étendue, ont une action avant tout locale, et partout où se manifeste leur activité, on peut affirmer que là existe ou a existé le microbe générateur.

La plupart des maladies microbiennes humaines, pour n'envisager que celles-là, ressortissent à cette double action toxique, et suivant que l'une ou l'autre est prépondérante, on peut établir deux premiers groupes de ces maladies : les unes, comme le tétanos, la diphtérie... méritent le nom de maladies à action toxique générale prédominante; les autres, comme l'actinomycose, la blennorrhagie, la tuberculose peuvent être classées parmi les maladies à détermination toxique locale prépondérante.

Entre ces deux classes d'affections, comme pour vérifier une fois de plus l'assertion du philosophe : *Natura non facit saltus*, se placent d'autres maladies : la fièvre typhoïde, les infections à pneumocoque, à streptocoque, à staphylocoque... capables, suivant les cas, de se rapprocher plus ou moins des premières ou des secondes et les reliant, entre elles, par une série de chaînons ininterrompus.

Il me sera permis de remarquer que, si les poisons solubles ont depuis bientôt vingt ans fortement retenu l'attention des bactériologues et des médecins, les poisons à détermination locale, ceux qui adhèrent intimement aux corps microbiens, au contraire, ont été complètement laissés dans l'ombre. On n'a à peu près rien tenté pour les isoler, et moins encore, pour chercher à se rendre compte de leur action.

J'ai montré ailleurs[1], comment j'avais été amené à étudier les poisons adhérents du bacille de Koch, ce type d'agent microbien à action toxique, locale, souvent prédominante, et mes recherches, vérifiées par d'autres expérimentateurs[2], ont établi l'importance de ces poisons, puisque, avec

1. J. Auclair, Les poisons du bacille tuberculeux humain (*Thèse inaugurale* 1897); — La dégénérescence caséeuse (*Revue de la tuberculose*, juillet 1898); — Recherches sur la pneumonie tuberculeuse (*Arch. de méd. expérim.*, mai 1899); — La sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse (*Arch. de méd. expérim.*, mars 1900).

2. P. Armand Delille. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 25 octobre et 27 décembre 1901; — *Arch. de méd. expérim.*, mai 1902, et *Revue neurologique* 15 juillet 1901; — Rôle des poisons du bacille de Koch dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose des centres nerveux (*Th. inaugur.*, 1903); — Oppenheim et Lœper, Insuffisance surrénale chronique expérimentale par injections intra-capsulaires des poisons du bacille tuberculeux humain d'Auclair (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 15 mars 1903).

eux, on reproduit les lésions essentielles de la tuberculose et que, sans eux, on n'en détermine aucune. Ces résultats m'ont logiquement conduit à penser qu'il n'y avait peut-être là qu'une application particulière d'une loi plus générale, et j'ai cherché si, à l'aide d'une technique identique, on ne pourrait pas isoler d'autres microbes des toxines dont l'action s'exerçât surtout localement. Mes investigations ont porté sur le bacille d'Eberth, le streptocoque et le staphylocoque pyogènes, le gonocoque, le pneumobacille de Friedländer, l'actinomycète et le bacille de Lœffler. Je suis persuadé qu'on obtiendrait des résultats de même ordre avec la plupart des agents microbiens pathogènes aérobies, — je réserve pour le moment l'étude des anaérobies, — mais à cause de la longueur de ces recherches, j'ai dû me limiter aux germes que je viens d'énumérer.

Il me paraît inutile d'insister longuement sur la technique employée, pour isoler les poisons adhérents des différents micro-organismes. Elle est de tous points analogue à celle qui m'a servi à séparer les toxines à détermination locale, du bacille de la tuberculose humaine. Les cultures en bouillon bien développées ont été portées à 100° pendant une durée de 5 minutes. Par filtration sur papier buvard, j'ai séparé les corps microbiens du bouillon de culture, et j'ai fait agir ensuite pendant au moins 24 à 48 heures l'éther ou le chloroforme sur ces microbes. En filtrant l'éther ou le chloroforme sur bougie de porcelaine, et en évaporant ces substances, j'ai obtenu à l'état de pureté les extraits éthéré ou chloroformé des différents micro-organismes dont j'ai parlé plus haut.

Pensant que l'éther extrait, de ces agents microbiens, la partie la plus importante des toxines à détermination locale, j'ai, dans ce mémoire, uniquement retenu pour l'étudier l'extrait éthéré. Mais je me réserve de revenir plus tard sur l'extrait chloroformé, et de poursuivre le parallèle effectué déjà à l'aide de ces deux extraits retirés du bacille de Koch.

Une première difficulté se présente, d'ordre secondaire il est vrai, quand on veut obtenir ces différentes substances. Quelle que soit la richesse en microbes des cultures

employées, on n'obtient jamais qu'une quantité restreinte de poisons adhérents, aussi faut-il multiplier ces cultures si on veut posséder ces produits à dose raisonnable. Il y a là une opposition appréciable avec ce que l'on observe dans la tuberculose. Le bacille de Koch donne des cultures bien plus abondantes que les microbes envisagés, et pour une même masse de micro-organismes, les poisons adhérents extraits par l'éther de l'agent de la phtisie, sont en quantité, beaucoup plus considérable.

II

I. — LES POISONS DU BACILLE D'EBERTH A DÉTERMINATION LOCALE PRÉDOMINANTE. L'ÉTHÉRO-ÉBERTHINE.

Cet extrait se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, blanc jaunâtre, ou légèrement verdâtre, complètement insoluble dans l'eau, un peu onctueuse au toucher, d'une odeur rappelant celle de l'extrait éthéré du bacille de Koch. Étalé en fine couche sur une lamelle et traité par le liquide de Ziehl, puis par l'acide azotique au 1/3, il reste coloré en rouge vif. Contrairement au bacille d'Eberth, l'extrait éthéré du bacille de la fièvre typhoïde prend donc la réaction d'Ehrlich, et nous verrons plus loin quelle explication plausible on peut donner de ce fait, en apparence paradoxal.

Injection sous la peau. — Finement émulsionné dans l'eau stérilisée et injecté sous la peau de l'oreille du lapin préalablement rasée, pour bien saisir toutes les modifications consécutives, l'extrait éthéré du bacille d'Eberth provoque dans les 24 heures une réaction locale très accusée, et dont l'étendue varie avec la dose de poison injecté. A cette phase, et si la quantité introduite est de 10 à 15 milligrammes, la réaction locale est caractérisée par une tuméfaction pouvant envahir la plus grande partie de l'oreille. Cette tuméfaction comprend deux zones bien différenciées : l'une centrale, correspondant au point précis où on a injecté le poison, d'un aspect grisâtre, comme s'il s'était fait sous la

peau un amas purulent; l'autre périphérique, plus étendue, rouge et œdémateuse. A ce moment, je n'ai jamais constaté de réaction ganglionnaire correspondante; il n'en est pas de même dans les jours qui suivent.

Vers le 3e ou 4e jour de l'injection, la réaction est devenue plus manifeste encore; la zone centrale, grisâtre, se sépare de la zone périphérique par un liséré d'aspect nécrotique. Ce liséré marque la limite où la peau et le tissu cellulaire envahis vont s'escharifier. Autour du liséré, au contraire, les tissus congestionnés et tuméfiés vont peu à peu revenir à leur état primitif. A cette période, les ganglions de la base de l'oreille peuvent acquérir le volume d'un petit pois.

Histologiquement, la réaction de la partie centrale est constituée par une exsudation séreuse ou séro-purulente; à la périphérie, au contraire, on note surtout de la congestion. Avec le temps, du 6e au 10e jour, cette congestion s'atténue, puis disparaît, tandis que la partie centrale marche de plus en plus vers la nécrose. A ce niveau, la peau est sèche, dure, elle se sépare d'une façon bien nette et par un bord sinueux des parties saines ou simplement congestionnées; au-dessous d'elle, dans le tissu cellulaire, existe un pus, sanguinolent ou jaune verdâtre, suivant les points.

A la longue, vers la 2e ou la 3e semaine, l'eschare superficielle tombe, laissant à nu une ulcération sanieuse, qui se sépare peu à peu et aboutit, à une cicatrice gaufrée et indélébile.

Il peut arriver que la réaction à ce niveau soit tellement intense que tous les tissus de l'oreille se nécrosent; et, l'eschare, en s'éliminant, amène une perforation de l'oreille. Il y a en définitive une grande analogie avec ce qui se passe dans la fièvre typhoïde, au niveau des plaques de Peyer. Quant aux ganglions tuméfiés, ils reviennent peu à peu à leur état normal.

L'état général du lapin ne paraît pas sensiblement modifié par l'injection de ces toxines.

La même toxine, injectée dans le tissu cellulaire souscutané du cobaye, donne, pendant les premiers jours, des réac-

tions sensiblement analogues à celles que je viens de décrire, mais par la suite, tout se répare, et avec des doses moyennes, je n'ai pas observé, chez lui, la formation d'eschares. — Peut-être, le cobaye est-il moins sensible que le lapin à l'action du poison, à détermination locale, du bacille d'Eberth ; peut-être, la différence du point d'injection, — l'introduction de la toxine ayant été faite chez le cobaye sous la peau du flanc, — explique-t-elle la dissemblance de réaction des tissus enflammés.

Injection intra-trachéale. — Là encore, les réactions des tissus sont variables, suivant le temps pendant lequel on a laissé agir la toxine. L'animal est-il sacrifié 48 heures après l'injection, le poumon paraît peu atteint, à l'œil nu tout au moins ; la muqueuse de la trachée est congestionnée, quelques gouttelettes de pus sourdent par les bronchioles ; les bords et les sommets du poumon sont emphysémateux ; aux bases, au contraire, se voient des zones blanc rougeâtre, plus ou moins accentuées, suivant les points.

L'examen histologique montre les lésions suivantes : les bronches ont leurs parois infiltrées de cellules embryonnaires, leur épithélium est légèrement desquamé. Du côté du poumon proprement dit, les parois alvéolaires très épaissies sont infiltrées de nombreuses cellules embryonnaires ; leurs cavités sont, par endroits, remplies de cellules rondes et de quelques cellules épithéliales ; il y a même en certains points de véritables petits abcès en miniature. Le processus fibrineux intra-alvéolaire est ici fort peu accusé, contrairement à ce qui existe à la suite de l'injection de l'extrait éthéré du bacille tuberculeux humain. Les vaisseaux, surtout les veines, sont thrombosés, et, au milieu des hématies, se voient de nombreux globules blancs.

Ce qui domine en somme dans ces poumons, c'est la broncho-pneumonie interstitielle.

Quand on laisse agir l'éthéro-éberthine plus longtemps, les lésions sont bien plus accusées.

Un lapin, sacrifié 6 jours après l'injection dans la trachée d'extrait éthéré du bacille d'Eberth, a présenté les lésions suivantes : bronches pleines de pus ; épithélium en

partie conservé, mais parois infiltrées de nombreuses cellules embryonnaires formant en certains points de véritables nodules infectieux. Autour des bronchioles, mêmes lésions; la bronche est par endroits entourée d'un manchon de cellules embryonnaires très tassées. Ces manchons cellulaires se retrouvent autour des vaisseaux, dont les parois sont infiltrées de nombreuses cellules rondes. Mêmes éléments dans la cavité et la paroi des alvéoles et jusque sous la plèvre viscérale.

Si l'action de l'extrait éthéré, sur le poumon, se prolonge pendant 18 jours, l'autopsie montre une broncho-pneumonie lobulaire tout à fait caractéristique, surtout aux bases. Au microscope, là encore, les bronches sont pleines de pus et d'éléments épithéliaux desquamés; leurs parois sont infiltrées et entourées de cellules embryonnaires. Par place, et sous l'influence de l'infiltration des parois bronchiques, on assiste à une ébauche très nette de dilatation de ces canaux, par dissociation des éléments normaux de la paroi et retour à l'état cubique et pavimenteux de l'épithélium.

Du côté des poumons, se voient des zones de pneumonie catarrhale ou épithéliale des plus nettes : elles sont caractérisées par un épaississement des parois alvéolaires, sous la poussée de l'infiltration embryonnaire, et l'envahissement de la lumière des alvéoles par des cellules épithéliales.

Au lieu de sacrifier l'animal après 18 à 20 jours, laissons évoluer la lésion pendant 2 à 3 mois, et l'examen histologique de ces poumons nous montrera un retour à peu près absolu à l'état normal. On ne note jamais ici la dégénérescence caséeuse obtenue après l'injection de l'extrait éthéré du bacille de Koch.

En définitive, l'injection de l'extrait éthéré du bacille d'Eberth produit chez le lapin une broncho-pneumonie tout à fait caractéristique; mais cette broncho-pneumonie, après avoir parcouru ses différents stades, n'aboutit jamais à la destruction du parenchyme, comme le fait la broncho-pneumonie tuberculeuse. Il y a là une preuve de la spécificité de ces deux toxines, puisque avec elles on reproduit les lésions spécifiques de ces deux maladies.

II. — LES POISONS DU STAPHYLOCOQUE PYOGÈNE AUREUS A DÉTERMINATION LOCALE PRÉDOMINANTE ; L'ÉTHÉRO-STAPHYLOCOCCINE

Extrait d'un jaune verdâtre, sous forme d'une fine poudre légèrement onctueuse au toucher, insoluble dans l'eau. Son odeur se rapproche de celle de l'extrait éthéré humain, mais plus empyreumatique. Comme les extraits analogues du bacille d'Eberth, du bacille tuberculeux homogène saprophyte, il paraît exister en faible proportion dans les cultures.

Il se colore facilement par le violet de gentiane ; traité par la méthode d'Ehrlich, il reste teinté en rouge.

Injection sous la peau. — Les lésions déterminées par l'injection, sous la peau de l'oreille du lapin, de l'extrait éthéré du staphylocoque pyogène sont variables, suivant la date à laquelle on les examine. Après vingt-quatre heures, il se forme au point d'introduction de la toxine une tuméfaction en rapport avec la dose injectée, comprenant deux zones : une centrale, d'aspect blanc grisâtre, l'autre périphérique, congestionnée, œdémateuse. Dans les jours qui suivent, la zone périphérique tend à s'atténuer; la zone centrale, au contraire, prend une apparence jaune verdâtre, et, sous la peau, se forme un abcès constitué par du pus verdâtre, très épais. Peu à peu, cette partie centrale aboutit à une légère eschare, qui s'élimine avec le temps; mais ici, la réaction locale, dans son ensemble, est bien moins accusée qu'à la suite de l'injection de l'extrait éthéré du bacille d'Eberth.

Injection dans la trachée. — Après quarante-huit heures de l'injection, dans la trachée du lapin, de l'éthéro-staphylococcine, on note à l'autopsie et à l'examen histologique les lésions de la broncho-pneumonie fibrino-catarrhale. Les bronches sont remplies de pus et leurs parois infiltrées de cellules embryonnaires. Du côté des alvéoles, les parois sont tuméfiées, la cavité remplie de fines granulations albuminoïdes ou de réseaux fibrineux. D'une façon générale, ce qui domine ici c'est la pneumonie interstitielle et la congestion.

Quand la toxine a prolongé son action pendant douze à quinze jours, on note les lésions de la broncho-pneumonie, mais avec des réactions bien plus discrètes et plus limitées qu'à

la suite de l'injection de l'extrait éthéré du bacille d'Eberth. Contrairement à ce dernier cas, ce sont surtout les lésions de la pneumonie interstitielle qui dominent, et je n'ai jamais constaté, sur les coupes, cette pneumonie épithéliale dont l'éthéro-éberthine nous fournit de si beaux exemples.

III. — LES POISONS DU STREPTOCOQUE PYOGÈNE A DÉTERMINATION LOCALE PRÉDOMINANTE; L'ÉTHÉRO-STREPTOCOCCINE

Le streptocoque, qui m'a servi à isoler la toxine, à détermination locale, provenait d'un phlegmon érysipélateux. Inoculé au lapin, ce micro-organisme a déterminé une tuméfaction énorme de l'oreille, chez deux animaux. Sa virulance était donc très accusée. L'extrait éthéré du streptocoque de l'érysipèle se présente sous l'aspect d'une poudre blanche ou blanc jaunâtre, d'une odeur spéciale, légèrement onctueuse au toucher, complètement insoluble dans l'eau. Étalé sur une lamelle, en couche mince, et coloré par le liquide de Ziehl, puis traité par l'acide azotique au 1/3, cet extrait reste coloré en rouge vif; il prend donc la réaction d'Ehrlich.

Injection sous la peau. — En injection sous la peau de l'oreille du lapin, après une émulsion aussi fine que possible dans l'eau stérilisée, l'extrait éthéré du streptocoque détermine, après 24 heures, une réaction qui varie en étendue et en intensité, suivant la dose employée. Cette réaction est essentiellement caractérisée par une tuméfaction inflammatoire comprenant deux zones : une centrale, correspondant exactement au point où a été injectée la toxine, d'aspect verdâtre; la peau est comme soulevée par une phlyctène suppurée, et, à ce niveau, l'inflammation atteint la plus grande partie de l'épaisseur de l'oreille. Du côté de la face interne de l'oreille, en effet, la muqueuse enflammée elle aussi, présente par transparence un aspect verdâtre. Tout autour de cette partie centrale, se voit une zone rouge, congestionnée, tuméfiée. Il y a déjà à ce niveau une ébauche du bourrelet érysipélateux. Un ganglion de la base de l'oreille correspondante, du volume d'une lentille, roule sous le doigt.

Au niveau de la zone centrale de la région enflammée, il y a une ébauche de fluctuation, et le liquide pipé se présente sous l'aspect d'une sérosité légèrement rosée, dans laquelle nagent des globules rouges et quelques leucocytes.

Quarante-huit heures après l'injection, la tuméfaction est encore plus accusée, surtout dans la zone périphérique, où la congestion forme *un bourrelet* assez net. Le ganglion de la base de l'oreille a encore augmenté de volume.

Dans les jours qui suivent, la réaction inflammatoire périphérique s'atténue de plus en plus, tandis que la zone centrale marche vers la nécrose, et, quinze à vingt jours après l'introduction de l'éthéro-streptococcine sous la peau, on se trouve en présence d'une eschare sèche, noirâtre, atteignant tous les plans de l'oreille. Même à cette date, on trouve encore tout autour de la région escharifiée, un cercle rougeâtre, tuméfié, congestionné, formant bourrelet.

Peu à peu la partie escharifiée s'élimine, laissant à sa place et autour d'elle une surface sanieuse qui, en se séparant aboutit à une cicatrice indélébile. Il est bien évident que les désordres locaux provoqués par l'injection de l'extrait éthéré du streptocoque varient avec la dose injectée; mais, quelle que soit cette dose, les caractères de l'inflammation sont toujours les mêmes, et ne diffèrent que dans leur intensité, et non dans leur qualité.

Injection dans la trachée. — Après injection dans la trachée de 25 milligrammes d'extrait éthéré de streptocoque dilués dans 2 centimètres cubes d'eau stérilisée, voici les lésions que nous avons notées : à l'œil nu, le poumon, dans la région des bases et en arrière, présente l'aspect de la broncho-pneumonie; ailleurs, l'organe est sain ou atteint d'emphysème vicariant.

Sur des coupes histologiques faites autant que possible dans la région la plus atteinte, les bronches de différents calibres ont leur lumière presque entièrement comblée par des granulations fines, réfringentes, faiblement colorées en rose par l'éosine; au milieu de ces dernières, se voient des leucocytes en assez grand nombre et des hématies. Les parois de ces mêmes bronches sont infiltrées de cellules

embryonnaires, et celles-ci, en certains points, dissocient l'épithélium bronchique. Du côté des poumons proprement dits, se voient, à côté de quelques alvéoles dilatés, d'autres vésicules remplies de granulations analogues à celles que nous venons de signaler du côté de la lumière des bronches, et enfin une pneumonie interstitielle extrêmement accusée. Les parois alvéolaires sont tellement épaissies par l'infiltration embryonnaire que la lumière de ces cavités n'existe guère que virtuellement; la pneumonie épithéliale est, au contraire, peu marquée.

IV. — LES POISONS DU GONOCOQUE A DÉTERMINATION LOCALE PRÉDOMINANTE; L'ÉTHÉRO-GONOCOCCINE

Le gonocoque, qui nous a servi pour nos cultures, provenait d'une uréthrite aiguë; il a été cultivé sur bouillon Wertheim le plus souvent, quelquefois sur bouillon ordinaire où il se développe plus difficilement et d'une façon très discrète.

L'extrait éthéré du gonocoque est une poudre blanche, légèrement jaunâtre, d'une odeur spéciale, complètement insoluble dans l'eau et prenant la réaction d'Ehrlich.

Injection sous la peau. — Injectée sous la peau de l'oreille du lapin à la dose de 7 à 8 milligrammes, diluée dans 1/2 centimètre cube d'eau stérilisée, l'éthéro-gonococcine provoque dans les 24 heures une tuméfaction blanc rosé assez étendue, au point où a été pratiquée l'injection. — Il n'y a pas de bourrelet périphérique, mais la palpation laisse percevoir une sensation légèrement œdémateuse ; le ganglion de la base de l'oreille correspondante est tuméfié, il a le volume d'une petite lentille.

Après 48 heures d'action de la toxine, la réaction locale s'est encore étendue en surface et en intensité. Ici encore nous retrouvons deux zones : l'une, centrale, d'un aspect blanchâtre, comme s'il y avait du pus sous la peau légèrement soulevée, l'autre périphérique, rosée, œdémateuse, ne donnant pas de bourrelet à la palpation, mais une sensation de chaleur inusitée ; le ganglion a encore augmenté de volume.

Dans les jours qui suivent, la réaction locale reste à peu près la même, et en pratiquant, à l'aide d'une fine pipette, une ponction dans la zone centrale, on retire un liquide clair, à la fois albumineux et fibrineux et contenant fort peu d'éléments cellulaires.

A l'avenir, la différenciation va s'accentuer encore, entre les deux zones, dont nous venons de parler. Tandis que la partie centrale tend vers la nécrose, en intéressant une étendue et une épaisseur plus ou moins accusée de l'oreille, suivant la dose injectée, la région périphérique, après être restée assez longtemps tuméfiée, indurée même, revient peu à peu à son état normal. Trois à quatre semaines après l'injection, il reste dans la zone centrale une eschare dure, sèche qui, en s'éliminant, laisse à découvert une ulcération tapissée d'un pus sanieux. Peu à peu, le fond de cette ulcération se déterge et une cicatrice froncée, indélébile, atteste seule le point où s'est manifestée l'action de la toxine.

Injection dans la trachée. — Après injection dans la trachée du lapin de 14 à 15 milligrammes d'éthéro-gonococcine diluée dans 2 centimètres cubes d'eau stérilisée, on constate à l'autopsie, et après trois jours d'action du poison, les lésions suivantes : les poumons sont congestionnés dans une grande partie de leur étendue surtout aux bases, à la partie moyenne et dans la région postérieure. Au milieu de ces parties congestionnées se voient des taches blanchâtres ou blanc jaunâtre ; les bords et les sommets sont atteints d'emphysème.

Sur des coupes histologiques, on note les lésions d'une broncho-pneumonie interstitielle très accusée : certaines bronches ont leur lumière en partie comblée d'un exsudat composé d'hématies, de globules blancs et de granulations fibrineuses ; leur épithélium est conservé. Autour de la paroi de quelques-unes d'entre elles se voient des amas de cellules embryonnaires formant de véritables abcès en miniature. Les parois alvéolaires très épaissies sont infiltrées de nombreuses cellules rondes; quelques cavités aériennes contiennent de discrets réseaux fibrineux; les capillaires sont très dilatés, gorgés de globules rouges, quelques-

uns même ont leur paroi rompue, et les hématies comblent en partie la lumière des alvéoles environnants.

V. — LES POISONS DU BACILLE DE FRIEDLÄNDER A DÉTERMINATION LOCALE PRÉDOMINANTE ; L'ÉTHÉRO-PNEUMO-BACILLINE DU MICROBE DE FRIEDLÄNDER

L'extrait éthéré du pneumo-bacille de Friedländer se présente sous l'aspect d'une poudre légèrement jaunâtre, onctueuse au toucher, d'une odeur spéciale. Il paraît complètement insoluble dans l'eau, et quand on le traite par la méthode d'Ehrlich, il reste coloré en rouge vif.

Injection sous la peau. — En injection sous la peau à la dose de 2 à 3 milligrammes, l'extrait éthéré du bacille de Friedländer provoque, au point d'insertion et après 24 heures, une tuméfaction de l'étendue d'une pièce de 1 franc. Cette tuméfaction comprend elle-même deux zones : l'une centrale, d'aspect blanchâtre, l'autre périphérique, œdémateuse, congestionnée.

Dans les 48 heures qui suivent l'injection, la réaction locale s'étend, et la partie centrale tend de plus en plus vers la nécrose. A la longue, cette partie nécrosée se sépare nettement de la région périphérique congestionnée, par un bord sinueux, et l'eschare centrale, en s'éliminant, laisse à nu une surface sanieuse, purulente qui se répare peu à peu, pour aboutir à une cicatrice un peu déprimée au centre et froncée sur les bords.

Injection dans la trachée. — Un lapin ayant reçu dans la trachée 15 milligrammes d'extrait éthéré de bacilles de Friedländer, présente après 48 heures les lésions suivantes du côté du poumon :

A l'œil nu, congestion et broncho-pneumonie des parties moyennes et des bases des deux poumons ; emphysème des sommets et des bords.

Sur des coupes histologiques, lésions de la broncho-pneumonie interstitielle surtout, les bronches ont leur épithélium en grande partie desquamé ; leurs parois sont infiltrées de cellules embryonnaires plus ou moins abondantes, suivant les points. Dans certaines régions, autour de la

tunique externe de ces canaux, se voient des agglomérations des mêmes cellules, comme s'il y avait là un abcès en formation. Les capillaires des parois bronchiques de même que ceux des alvéoles, sont dilatés, gorgés de globules rouges. Du côté des cavités aériennes, ce qui domine. c'est la broncho-pneumonie interstitielle unie à la congestion dont je viens de parler. La lumière des alvéoles est en grande partie comblée par l'énorme épaississement de leurs parois infiltrées de nombreuses cellules blanches. L'épithélium lui-même est peu modifié, sa prolifération minime. Dans certaines cavités se voient des granulations fibrineuses et albuminoïdes, ou des globules rouges du sang venus là par rupture des capillaires énormément distendus. Là encore l'état général des animaux, en dehors de la gêne respiratoire apportée par l'inflammation broncho-pulmonaire, reste tout à fait normal ; et c'est seulement dans la zone directement intéressée par la toxine, ou dans la zone immédiatement connexe à cette dernière que le poison a manifesté ses effets.

VI. — LES POISONS DU CHAMPIGNON DE L'ACTINOMYCOSE A DETERMINATION LOCALE PRÉDOMINANTE. — L'ÉTHÉRO-ACTINOMYCÉTINE

L'extrait éthéré du champignon de l'actinomycose se présente sous l'aspect d'une poudre jaune ou jaune verdâtre, d'une odeur spéciale, grasse, onctueuse au toucher, complètement insoluble dans l'eau. Traité par la liqueur de Ziehl à chaud, puis par l'acide azotique au 1/3, il reste coloré en rouge vif ou rouge brunâtre, suivant son épaisseur sur la préparation.

Injection sous la peau. — En injection sous la peau du lapin, après trituration et émulsion aussi fine que possible dans l'eau stérilisée, l'extrait éthéré de l'actinomycéte, à la dose de 5 à 6 milligrammes, produit, après vingt-quatre heures, les lésions suivantes : tuméfaction inflammatoire très accusée et très étendue au point d'introduction. Cette tuméfaction comprend deux zones : une centrale, de l'étendue d'une pièce de 1 franc correspondant au point précis où a été déposé l'extrait, d'un aspect verdâtre vu du côté de la peau ou de la muqueuse

de l'oreille. Dans ce dernier point, l'aspect verdâtre, par transparence est cependant moins étendu. La zone périphérique bien plus considérable est tuméfiée, congestionnée, chaude au toucher ; elle gagne la racine de l'oreille qui est très augmentée d'épaisseur. Un ganglion de la racine de l'oreille correspondante, du volume d'un grain de plomb, se sent sous le doigt.

Quarante-huit heures après injection sous la peau de l'oreille, la réaction locale est encore plus vive, plus étendue Les deux zones sont toujours très distinctes. La partie centrale, verdâtre, très augmentée d'épaisseur, est séparée de la région périphérique par un sillon d'aspect nécrotique. Cette dernière est congestionnée, chaude, œdématiée. Prise dans son ensemble, la réaction locale est ici bien plus accusée que celle que nous avons constatée jusqu'ici, après des doses égales de poisons. Une exception doit être faite cependant; elle concerne l'extrait éthéré du bacille d'Eberth, dont l'action est à tel point nécrosante, qu'il peut entraîner de véritables perforations de l'oreille.

Dans les jours qui suivent, la réaction s'accuse encore, surtout au niveau de la région centrale. Le ganglion de la base atteint le volume d'une petite lentille. Peu à peu, vers le 10e jour, la partie périphérique tuméfiée, congestionnée, qui a surtout reçu une irritation de voisinage, revient à l'état normal. La partie centrale, au contraire, s'escharifie dans une plus ou moins grande épaisseur ; et, au-dessous d'elle se trouve un pus sanieux assez abondant. Quand l'eschare s'est enfin détachée, des bourgeons charnus tendent à la réparation de la lésion et aboutissent à une cicatrice froncée, épaissie et indélébile.

Injection dans la trachée. — Là encore, nous allons trouver des lésions très spéciales. A la suite de l'injection dans la trachée de 15 milligrammes d'extrait éthéré d'actinomycète, et après trois jours d'action, voici les lésions constatées : à l'œil nu, congestion très accusée de la partie moyenne des poumons, en arrière surtout; sur cette congestion tranchent des bandes ou des îlots grisâtres, bien plus condensés. Du côté du poumon droit, et près du

hile, se voit un noyau du volume d'un petit pois, d'aspect noirâtre qui fait penser à une hémorrhagie intra-pulmonaire ou à une pneumonie hémorrhagique. Les lésions histologiques vont confirmer cette hypothèse. Je n'insiste pas sur les lésions banales d'emphysème vicariant.

Sur des coupes histologiques colorées à l'hématéine-éosine, on note les altérations suivantes : La lumière des bronches est en partie obstruée par du mucus, des cellules épithéliales, des leucocytes et des hématies ; leurs parois sont quelquefois infiltrées de cellules embryonnaires ; celles-ci forment en certains points de véritables nodules leucocytaires autour de la tunique externe. Les lésions du poumon lui-même varient avec les régions examinées ; dans certains points domine la pneumonie hémorrhagique ou fibrineuse, ailleurs les cellules épithéliales desquamées obstruent la lumière des alvéoles ; en d'autres endroits, on constate une pneumonie interstitielle accentuée, et dans ces points, on a l'impression de se trouver en présence d'un tissu sarcomateux du type fuso-cellulaire. Il y a, dans de rares territoires, des amas volumineux de cellules rondes qui font penser à un abcès en formation, et il semble même que le centre de certains abcès soit en voie d'évacuation.

VII. — LES POISONS DU BACILLE DE LŒFFLER A DÉTERMINATION LOCALE PRÉDOMINANTE. — L'ÉTHÉRO-LŒFFLERINE

Au point de vue général, l'extrait éthéré du bacille de Lœffler a bien des points de ressemblance avec les extraits analogues que nous avons déjà étudiés. D'aspect jaune verdâtre, d'une odeur *sui generis*, très empyreumatique, gras, onctueux au toucher, paraissant complètement insoluble dans l'eau, il reste coloré en rouge, après action de la liqueur de Ziehl et décoloration par les acides.

La diphtérie est la maladie à fausses membranes, à couennes par excellence, et en nous appuyant sur nos résultats antérieurs et sur les faits qui ont été rapportés par Rist[1], il était légitime de penser que cette réaction fibrino-plastique

1. E. Rist, Sur la toxicité du corps des bacilles diphtériques (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 11 juillet 1903).

était la propriété des poisons adhérents aux bacilles de Lœffler et dissous, en partie tout au moins, par l'éther. Les résultats obtenus après introduction sous la peau ou dans le poumon de la toxine éthérée, ont confirmé d'une façon absolue cette manière de voir.

Injection sous la peau. — A la suite de l'injection sous la peau de l'oreille du lapin de 5 à 6 milligrammes d'extrait éthéré du bacille de Lœffler, on observe, dans les vingt-quatre heures qui suivent, une réaction d'une intensité moyenne par rapport à celles que nous avons étudiées jusqu'ici. Deux zones caractérisent cette réaction; l'une centrale, d'un aspect blanc ou verdâtre, vue à travers la peau; l'autre périphérique congestionnée, œdématiée, chaude au toucher. Entre les deux régions se voit une ligne de démarcation sinueuse, mais qui n'a pas la netteté d'accentuation que nous avons notée à la suite de l'injection du poison de l'actinomycète. La réaction ganglionnaire est, à ce moment, très légère.

Quarante-huit heures après l'injection, les lésions ont sensiblement le même aspect, mais elles se sont étendues, surtout celles qui concernent la zone périphérique. La réaction ganglionnaire est devenue plus manifeste.

Vers le quatrième jour, des phlyctènes, de l'étendue d'une lentille, apparaissent au niveau de la région centrale; l'une d'elles étant ponctionnée à l'aide de l'extrémité effilée d'une pipette, on retire une substance plus solide que liquide, grisâtre, presque transparente, se tenant en masse, d'aspect fibrineux en un mot. Une partie de *cette fausse membrane* étalée sur lamelle et colorée par l'hématéine-éosine, montre un réseau fibrineux extrêmement abondant. Au milieu se voient des leucocytes, en nombre plus ou moins notable suivant les points. Je n'ai pas eu le loisir d'étudier en détail les caractères de ces leucocytes, mais d'après les caractères que je viens d'assigner à cet exsudat, on peut déjà reconnaître toutes les particularités de la *fausse membrane diphtérique*.

En laissant évoluer les lésions, la partie périphérique revient peu à peu à son état normal; la zone centrale, au

contraire, se nécrose assez superficiellement, se séparant de sa voisine par un fin liséré. L'eschare, en tombant, laisse à nu une ulcération bourgeonnante, recouverte d'un exsudat fibrineux; bientôt tout se repose par la formation d'une cicatrice légèrement déprimée, indurée et finement froncée sur les bords.

Injection dans la trachée. — Après injection dans la trachée de 25 à 30 milligrammes d'extrait éthéré des bacilles de Lœffler, les lésions qu'on constate à l'œil nu sont celles d'une broncho-pneumonie, au niveau surtout des lobes moyens et dans la région postérieure des poumons. Là encore nous avons noté, dans la partie du poumon droit avoisinant le lobe pulmonaire, un bloc hémorrhagique du volume d'un petit pois.

Histologiquement, ce qui domine dans ces poumons, ce sont les lésions de la broncho-pneumonie, à la période d'hépatisation fibrineuse ou de la pneumonie interstitielle, très accusées, suivant les points, la cavité des bronches est envahie de cellules rondes, de cellules épithéliales et de mucus; l'infiltration embryonnaire des parois paraît ici plus accusée qu'à la suite de l'injection de l'extrait éthéré de l'actinomycète. Certains alvéoles sont remplis de beaux réseaux fibrineux parcourus de cellules épithéliales et de globules blancs; d'autres contiennent du sang, d'autres enfin contiennent des cellules épithéliales très nombreuses.

III

Pour toutes les expériences dont je viens de relater les résultats, je me suis servi à peu près exclusivement du lapin, mais je suis persuadé qu'on obtiendrait des effets analogues en employant d'autres animaux, tels que le cobaye, le chien, par exemple.

Chez tous les animaux injectés, que l'injection ait été pratiquée avec l'extrait éthéré du bacille d'Eberth ou l'extrait éthéré des autres microbes ou germes indiqués, l'état général est demeuré excellent.

Sauf pour l'agent de la fièvre typhoïde, l'étude de l'évo-

lution des lésions pulmonaires déterminées par les différents poisons, n'a pas été poussée très loin; il y a là une lacune à combler, lacune qu'explique suffisamment le temps énorme qu'il m'a fallu consacrer à toutes ces recherches, mais je me propose de revenir, dans un mémoire prochain, sur ce dernier point.

Seules les voies sous-cutanée et trachéo-pulmonaire ont été utilisées pour étudier la réaction de l'organisme vis-à-vis de toutes les toxines dont je viens de parler; il y aurait grand intérêt, me semble-t-il, à employer d'autres voies d'introduction de ces poisons : le péritoine, le foie, la rate, l'espace arachnoïdien par exemple. Il y a là, pour les chercheurs, toute une série d'expériences et d'études qui ne peuvent manquer de les conduire à des constatations intéressantes.

Tel qu'il est cependant, avec ses imperfections et ses lacunes, en se reportant aux résultats obtenus à l'aide de la toxine éthérée du bacille d'Eberth, du staphylocoque doré, du streptocoque de l'érysipèle, du gonocoque, du bacille de Friedländer, de l'actinomycète et du bacille de Lœffler, ce travail montre que toutes les manifestations inflammatoires provoquées par un microbe : dermite érysipélateuse, broncho-pneumonies, suppurations sous toutes les formes, sont le fait, non de l'activité biologique même de ces microbes, mais de certaines toxines élaborées par eux. Ce qui est vrai des germes que je viens d'énumérer, on peut l'étendre, je crois, à la généralité des microbes pathogènes aérobies; et la loi à laquelle je faisais allusion au début de ce travail peut être énoncée dans la proposition suivante :

Les désordres locaux, ou mieux l'inflammation provoquée par les microbes pathogènes aérobies n'est pas due à l'activité biologique de ces microbes; elle est le résultat, en partie tout au moins, de poisons chimiques, intimement adhérents aux corps microbiens, et insolubles dans le milieu physiologique.

Mais si les faits dont nous venons de nous occuper sont exacts, il est facile de se représenter tous les problèmes de pathologie générale qu'ils soulèvent. J'en esquisserai les principales données dans un instant; qu'il me soit permis

auparavant d'indiquer, en quelques mots, les points de ressemblance offerts par les poisons microbiens à détermination locale prédominante.

Un grand nombre ont la propriété d'être dissous par l'éther; ils sont au contraire insolubles dans l'eau ordinaire ou le sérum physiologique; ils paraissent de ce fait appartenir à la série des corps gras.

Ils ne sont pas détruits par une chaleur relativement élevée (100°), contrairement à la plupart des produits solubles des microbes, actuellement connus, tout au moins, qui ne résistent guère à une température de 50° à 55°.

Ils offrent enfin la propriété de rester colorés, après application de la méthode d'Ehrlich, contrairement aux corps microbiens dont ils dérivent. Dans un mémoire antérieur[1], j'ai déjà donné l'explication qui me paraît le plus plausible de ce fait en apparence paradoxal. Les matières grasses qui entourent les microbes opposent à la pénétration et à la diffusion des substances colorantes une barrière considérable; mais cette pénétration une fois accomplie, elles gardent fortement les colorants : c'est là sans doute toute la genèse de la réaction colorante si spéciale du bacille de Koch, avec son abondante enveloppe cireuse. En ce qui concerne les microbes qui nous occupent, une atmosphère de matière grasse existe également, mais d'une épaisseur si ténue, qu'elle n'est une barrière suffisante ni à la pénétration des colorants usuels, ni à l'action des acides, après coloration par la liqueur d'Ehrlich ou de Ziehl. Que par un procédé chimique, on parvienne à isoler cette matière grasse, elle se montrera plus résistante à l'action des acides, après coloration par la substance appropriée, protégée qu'elle est par sa masse, son épaisseur.

Abordons maintenant les problèmes de pathologie générale que soulève la connaissance de ces faits nouveaux.

Ces problèmes peuvent être envisagés au triple point de vue :

1. J. Auclair, Les modifications du bacille tuberculeux humain. Aptitude du bacille de Koch à se transformer en saprophyte (*Arch. de médecine expérim. et d'anat. path.*, n° 4, juillet 1903).

Du mode d'action des microbes;

De leur différenciation ;

Et enfin de l'immunité.

En ce qui concerne le mode d'action des microbes, ces résultats nous amènent à penser que, dans les maladies infectieuses, la plus grande part, sinon la totalité des symptômes et des lésions, relèvent d'influences toxiques. Ce point était déjà démontré depuis longtemps pour ce qui a trait aux effets généraux déterminés par un microbe; mais il était à peine soupçonné, et sa démonstration restait entière, en ce qui concerne les réactions locales, les manifestations inflammatoires provoquées par ces mêmes germes.

Pour ce qui est de la tuberculose cependant, j'ai multiplié, depuis plus de six ans, les raisons qui nous conduisent à penser que, dans cette maladie, on avait, à tort, négligé le rôle des toxines locales.

Les résultats obtenus, dans cet ordre d'idées, à l'aide de poisons empruntés à des microbes variés élèvent à la hauteur d'une loi générale les conclusions que j'avais formulées pour la tuberculose [1].

Mais il y a plus : on peut dégager de ces résultats une nouvelle méthode de différenciation des microbes. Cette méthode de différenciation paraît du reste *a priori* bien rationnelle, puisque les poisons sur l'étude desquels elle s'appuie font partie intégrante des germes à différencier. Nous avons vu, en effet, que chaque poison bactérien, à détermination locale, reproduit les lésions spécifiques du germe dont il dérive. Sans doute, ces lésions envisagées dans une phase de leur évolution ont bien des points d'analogie, de ressemblance même; et comment en serait-il autrement si on veut bien réfléchir un instant à ce fait d'observation courante, que des causes multiples et souvent très différentes n'ont pour se manifester que des réactions très analogues? Dans l'ordre physique ou chimique, ne voyons-nous pas des agents fort éloignés les uns des autres

1. Cf. les différents mémoires personnels, ou publiés par d'autres auteurs, cités au début de ce travail; — Cf. aussi : Léon Bernard et Salomon, *Société de biologie*, 30 octobre et 7 novembre 1903.

produire sur nos tissus des effets presque identiques? Mais si, au lieu d'envisager ces réactions toxiques à un moment de leur cycle anatomique, on les considère pendant toute la durée de leur évolution, la spécificité des poisons, à détermination locale, de chaque microbe apparaît clairement. Un exemple éclairera et fortifiera ma pensée. Les extraits du bacille de Koch et du bacille d'Eberth, injectés dans le poumon du lapin, produisent à une période déterminée des réactions très voisines; mais si on laisse évoluer ces lésions, les différences apparaissent vite et nettement; pour le poison de la fièvre typhoïde, c'est, après une phase de pneumonie catarrhale, le retour, peu à peu, à l'état normal; pour la toxine de la tuberculose, c'est, après une stade de pneumonie catarrhale aussi, la caséification qui s'installe. D'autres toxines sont tout aussi démonstratives; je citerai notamment l'extrait éthéré de l'actinomycète qui, injecté dans le poumon, produit, après trois jours d'action, des lésions sarcomateuses du type fuso-cellulaire. Or, l'actinomycose spontanée, quand elle est débarrassée de tout mélange microbien, donne facilement des images histologiques qui la font ressembler au sarcome. Champignon végétant dans l'organisme ou toxine tirée du champignon produisent des lésions microscopiques superposables.

J'accorde du reste volontiers que les poisons adhérents d'un même microbe, ces toxines à détermination surtout locale, doivent varier de composition suivant les conditions qui ont présidé au développement du micro-organisme; car la bactérie comme la plante ou l'animal emprunte aux milieux dont elle se nourrit les éléments de sa sécrétion ou de sa constitution. Et ce qui est vrai d'un germe s'étant multiplié dans nos ballons de culture, l'est aussi, et à plus forte raison, de celui qui s'est développé dans les organismes vivants. Les milieux fabriqués dans nos laboratoires ont une composition déterminée qui peut varier au gré de l'expérimentateur. Chez les êtres vivants, chez l'homme surtout, dont le genre de vie varie d'un individu à l'autre, la constitution du milieu se modifie sans cesse. On sait, depuis les travaux de mon maître, M. Bouchard, le rôle énorme

que revendique le système nerveux dans les mutations nutritives et humorales. Et comme la sensibilité du système nerveux s'accroît à mesure qu'on s'élève dans la série des êtres, il est facile de comprendre pourquoi, vis-à-vis d'une maladie microbienne envisagée au double point de vue de son infectiosité et de sa toxicité, on observe, chez l'homme, des différences bien plus marquées que chez les animaux.

Le chimisme humoral, presque insoupçonné encore aujourd'hui, nous donnera sans doute un jour la clef de ces différences. Chaque microbe a un terrain de prédilection où il sécrète au maximum telle ou telle de ses toxines, on certaines d'entre elles, ou toutes celles qui sont l'apanage de ce micro-organisme. Si pour une cause constitutionnelle ou thérapeutique ce terrain électif est modifié, le germe ne trouvant pas les conditions les plus favorables à son développement, modifie ses sécrétions, et il en résulte des modifications corrélatives des lésions engendrées par ces toxines.

Mais il y a plus encore, à l'aide des données générales que nous avons établies, une voie nouvelle s'ouvre à l'expérimentateur pour des tentatives de vaccination.

Quelle que soit l'opinion que l'on adopte sur le mécanisme intime de l'immunité acquise, on peut supposer qu'elle est le résultat de l'incitation apportée aux cellules de l'organisme par les poisons microbiens. Nature intime mise à part, nous commençons à nous apercevoir que cette immunité est plus complexe qu'on ne l'avait cru d'abord. Nous avons appris à reconnaître qu'elle pouvait être antitoxique sans être antimicrobienne et inversement. Dans l'ordre antitoxique même, la notion des vaccinations partielles s'impose de plus en plus à l'expérimentateur et au médecin. Cette doctrine des immunités partielles, pour un microbe déterminé, découle en droite ligne de la notion de complexité de ses toxines. A n'envisager que les poisons solubles eux-mêmes, nous pressentons que leur solubilité, dans les milieux de culture, doit s'effectuer à des degrés divers; les uns passent facilement dans le milieu de dissolution; les autres, retenus par la trame même du germe microbien, demandent, avant d'être mis en liberté, une

sorte de dislocation, de désagrégation du micro-organisme.

Je ne saurais rien citer de plus suggestif à cet égard qu'un travail récemment présenté par mon ami Rist, à la *Société de Biologie*. Par ses recherches, très bien conduites, ce distingué expérimentateur a montré que toutes les toxines solubles du bacille de Lœffler ne passaient point dans les bouillons de culture. Et des animaux vaccinés contre la toxine isolée autrefois par Roux et Yersin ont pu être empoisonnés par des cadavres microbiens diphtériques, sous l'influence d'un poison lentement diffusible dans leur organisme[1].

Reste encore tout le groupe des toxines insolubles, groupe variable en importance, suivant le microbe en cause, mais dont l'action, à un point de vue général, ne saurait être désormais méconnue. Là aussi, l'erreur est venue d'avoir voulu appliquer à la plupart des maladies infectieuses, ce qui est vrai seulement de quelques-unes d'entre elles. Sans doute pour le tétanos et la diphtérie, affections dont le germe ne se généralise pas ou tout ou moins très rarement, les toxines solubles revendiquent la plus grande part; en est-il ainsi de toutes les maladies infectieuses, de la tuberculose et de la gonococcie notamment, affections où l'intoxication par les poisons à détermination locale est souvent prépondérante? Mais la loi du progrès est ainsi faite qu'il ne peut se réaliser que par étapes. Toute découverte entraîne trop souvent à sa suite, au moins d'une manière momentanée, un piétinement sur place, qui en est comme la rançon. Sous la poussée de l'acquisition nouvelle, on veut absolument faire rentrer dans le même cadre des choses qui n'ont entre elles que des rapports fort éloignés. Le désir bien légitime de généraliser la découverte fait méconnaître les différences pour ne laisser apercevoir que les analogies. La vaccination de la diphtérie et du tétanos réalisée, à l'aide de produits solubles des microbes générateurs, devait entraîner des tentatives d'immunisation d'autres affections bactériennes, en partant des produits solubles des germes spécifiques de ces maladies. Réduits à de justes proportions, ces essais étaient

1. *Loc. cit.*

logiques, nécessaires; ils ont cessé de l'être quand, en face d'échecs répétés, on a persévéré dans cette voie. On a trop oublié que dans l'ordre scientifique, la guérison d'une maladie, si désirable qu'elle puisse paraître, ne peut venir qu'à son heure. Ni le désir des intéressés, ni les impatiences des chercheurs ne sauraient prévaloir contre cet ordre qui découle de la nature même des choses. Et, que de mécomptes évités, si avant de tenter la vaccination d'une maladie, on savait se confiner dans l'étude momentanément plus ingrate, à coup sûr bien moins retentissante, du germe qui la produit.

Et quand je parle du microbe générateur d'une maladie, on conçoit que je l'envisage avec toute sa complexité. La maladie, a-t-on dit, est faite de la connivence du microbe et du terrain. Cette connivence n'est pas encore l'état morbide, elle le permet seulement. La maladie, et je ne parle ici que de celle qui est engendrée par les microbes, c'est la réaction manifeste, à des degrés divers cependant, de l'organisme contre le germe envahisseur. Or, nous avons appris que ce germe agit surtout par ses poisons, et de cette notion pathogénique découle l'utilité primordiale de bien connaître ces derniers. En procédant de la sorte, nous nous plaçons dans les meilleures conditions pour parer à leurs effets.

Mais si, comme nous l'avons déjà dit, la vaccination est le résultat de l'incitation apportée à la cellule animale par un poison microbien, nous sommes légitimement amenés à penser que l'immunité obtenue ne doit viser que les toxines à l'aide desquelles s'est effectuée cette incitation. De là, à conclure que la vaccination obtenue par des produits solubles ne peut préserver que contre ces produits solubles eux-mêmes, il n'y a qu'un pas. Sans doute l'organisme ainsi préservé d'une cause d'intoxication profonde pourra plus facilement porter ses efforts naturels vers d'autres toxines qui, dans l'espèce, semblent avoir une importance de second ordre. Et la guérison, survenant, fera penser à une vaccination totale plus apparente que réelle. Il en est ainsi de la diphtérie et du tétanos dont les toxines solubles connues paraissent avoir une importance primordiale. En serait-il ainsi pour d'autres microbes dont les toxines solubles reven-

diquent une importance moindre? Tout me porte à croire le contraire; et je serais tenté de chercher dans cet ordre de faits les raisons, ou tout au moins une partie des raisons qui ont amené jusqu'ici l'échec de la vaccination pour une oule de maladies.

Puisque la vaccination obtenue à l'aide de produits solubles est souvent sans effet sur l'infection microbienne, il devenait indispensable de rechercher par quelles toxines les bactéries agissaient elles-mêmes pour produire les lésions locales qui leur sont propres. Nous avons appris que ces toxines n'étaient autres que les substances adhérentes aux corps microbiens et dissoutes, en partie du moins, par l'éther ou le chloroforme. Aussi est-il rationnel de penser que ces poisons pourront nous conduire à des résultats nouveaux, dans ce difficile problème de l'immunisation.

La vaccination, en définitive, nous apparaît avec une complexité encore plus grande que celle envisagée jusqu'à ce jour. Tout en restant spécifique, cette spécificité peut viser ou l'agent bactérien ou les toxines. Et ces toxines étant de deux grandes sortes, soluble ou insoluble, on peut concevoir la vaccination contre les unes sans qu'elle se produise fatalement contre les secondes.

En ce qui concerne la tuberculose, par exemple, où l'intoxication relève de deux sortes de produits toxiques bien différenciés, les poisons solubles auxquels on peut imputer la plus grande part des phénomènes généraux et les poisons insolubles, dont sont tributaires les lésions locales, ne peut-on concevoir la vaccination contre les premiers, sans qu'elle entraîne fatalement l'immunité à l'égard des seconds? Et comme ces derniers sont, dans la majorité des cas, les plus importants, nous croyons que c'est contre eux que l'expérimentateur doit diriger tous ses efforts.

Ce que nous disons d'ailleurs de la tuberculose, nous pourrions le répéter, avec tout autant de force, de l'infection à gonocoque, de l'actinomycose, et sans doute aussi de la fièvre typhoïde, des infections à streptocoque, à pneumocoque, à staphylocoque...

Dans la fièvre typhoïde notamment, dans l'infection

puerpérale et purulente qui ne sont en somme que des septicémies dues aux agents de ces maladies, avec des localisations préférées à certains territoires de l'économie, il ne m'est pas très difficile d'admettre que les phénomènes généraux puissent être impressionnés favorablement par un sérum obtenu à l'aide de l'injection aux animaux des produits solubles. Mais comment concevoir une action de ce même sérum contre l'élément microbien lui-même ou la toxine à détermination locale, puisque la plupart des lésions qu'il engendre : pneumonie ou broncho-pneumonie, inflammation et suppuration des plaques de Peyer ou d'organes divers, méningites même, sont le fait des poisons adhérents au microbe lui-même et insoluble dans le milieu physiologique ?

CONCLUSIONS

I. A côté des produits solubles des microbes pathogènes aérobies, produits dont relèvent les phénomènes généraux des maladies infectieuses, il faut placer les poisons adhérents de ces microbes, cause des réactions inflammatoires et des lésions locales.

II. Ces poisons, poisons de sécrétion ou de constitution, insolubles dans le milieu de culture, sont dissous, en partie tout au moins, par l'éther.

III. En injectant dans le tissu cellulaire ou dans le poumon, par voie intra-trachéale, ces derniers poisons, on reproduit les lésions caractéristiques des microbes correspondants : *dermite érysipélateuse*, *foyers de suppuration*, *fausses membranes fibrineuses*, *broncho-pneumonies* à toutes les phases de leur évolution.

IV. Ces résultats nous éclairent au triple point de vue du mode d'action des microbes, de leur différenciation et peut-être de l'immunité.

a) *Au point de vue du mode d'action des microbes*, puisqu'ils nous montrent que les réactions cellulaires ne sont pas le fait de la vie même de ces microbes, mais de toxines

spéciales élaborées par eux; c'est le processus chimique substitué au processus vital.

b) *Au point de vue de leur différenciation*, car les toxines en cause reproduisant les lésions spécifiques à chaque microbe, leur étude pourra nous être d'un puissant secours pour séparer deux ou plusieurs germes donnés.

c) *Au point de vue de l'immunité;* car si la vaccination peut être considérée comme le résultat de l'incitation apportée aux cellules de l'organisme par les poisons microbiens, il faut de toute nécessité, pour arriver à cette dernière, connaître les agents de sa production. Et à cet égard les toxines microbiennes à détermination locale méritent de prendre définitivement place parmi les agents possibles producteurs de l'immunité.

II

NOTE SUR LES MODIFICATIONS DU BACILLE DE KOCH

(A l'occasion du Mémoire du Dr Auclair *paru dans le n° 4 de cette Revue)*

PAR

Le Dr **J. FERRAN** (de Barcelone).

Traduit par le Dr **E. DUHOURCAU** (de Cauterets).

Dans le mémoire paru dans le numéro de juillet de cette Revue, l'auteur, le Dr Auclair, a cru devoir citer avec éloges mes travaux sur le saprophytisme du bacille de Koch, travaux que lui-même a contrôlés en partie. Je remercie cordialement ce savant distingué d'avoir pris un réel intérêt à contrôler cette question transcendante [1]; et sans cesser

1. Mes premiers travaux, comme le dit fort bien le Dr Auclair, ont été accueillis avec indifférence, il est donc doublement méritoire et digne de reconnaissance de les bien accepter et de les répandre comme l'ont fait certains de mes collègues. Je rends donc hommage au Dr Auclair, mais je veux donner aussi, à cette place, un témoignage public de gratitude à mon ami le Dr E. Duhourcau (de Cauterets) qui m'a toujours encouragé et qui a pris la peine de traduire en français plusieurs de mes travaux; aux Drs E. Boix et B. Noé, pour avoir traduit mon article paru dans le n° 1 des *Archives générales de médecine;* au Dr L. Renon qui, pressentant avant tout autre la transcendance de mes recherches, m'encouragea avec enthousiasme et conviction, dans sa *Revue critique annuelle*, des maladies de l'appareil respiratoire (*Archives générales de médecine*, 1902). Je remercie aussi de tout cœur M. le professeur Grancher et le Dr Ad. Leray, des citations qu'ils ont bien voulu faire de mes recherches au cours de leurs articles parus respectivement dans le *Bulletin médical*, n° 19, 1903, et dans la *Médecine moderne*, n° 45, 1902. Pour le bon accueil réservé à mes travaux, je dois encore ma cordiale et profonde reconnaissance, d'abord à l'Académie des sciences de Paris qui accepta ma première note, puis aux Revues professionnelles suivantes : le *Journal de médecine interne;* la *Wiener Klinische Wochenschrift;* la *Zeitschrift für Tuberculose und Heilstaten;* la *Revue internationale de la tuberculose;* la *Revista Ibero-americana de Ciencias medicas;* la *Clinica Moderna de Zaragoza;* la *Revue de médecine;* la *Tuberculose infantile;* les *Archives générales de médecine;* les *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique;* le *Bulletin général de thérapeutique*, etc., etc.

d'apprécier son mémoire dont je reconnais la grande valeur, je demande la permission d'éclairer certains points sur lesquels nous sommes en désaccord.

Mais avant de les exposer, qu'il me soit permis de me défendre du léger reproche, que m'adresse le Dr Auclair, d'avoir plutôt énoncé les résultats qu'indiqué la voie à suivre pour y arriver, et de n'avoir pas exposé avec tous les détails désirables, les différentes étapes par lesquelles passe le nouveau bacille.

Peut-être mon savant confrère a-t-il raison; mais le défaut qu'il signale dans mes travaux n'est pas d'une importance capitale du moment qu'il dit, qu'en suivant ma technique, au moins dans ses lignes principales, il a pu reproduire plusieurs fois les faits que j'ai avancés.

Quand, il y a environ dix ans, je suis parvenu à transformer le bacille de Koch en un saprophyte, j'ai compris de suite combien était pleine de conséquences cette découverte, et combien riche était le filon de nouveaux faits, qu'elle allait me démontrer. Mais les résultats que j'obtenais par mes recherches étaient si choquants et si révolutionnaires, que je m'abstins de les faire connaître jusqu'à ce que des preuves multiples et réitérées m'eussent démontré leur complète et indubitable exactitude. Celle-ci devint si évidente, et les faits s'accumulèrent en nombre si considérable, que je me décidai enfin à publier, comme ballon d'essai, ma première note sur l'intime parenté existant entre le bacille de Koch et les bactéries du genre coli-typhus. Le silence et l'indifférence suivirent mon travail, comme il fallait s'y attendre. Ce résultat était prévu; certaines découvertes, semblables à des semences, pour si bonnes qu'elles soient, ne parviennent pas à germer, jusqu'à ce que le milieu leur soit favorable.

En attendant, je continuai mon travail dans le silence du laboratoire, avec la même fécondité que j'avais eue au début, et les faits nouveaux, que j'allais découvrant, se liaient de telle façon, et leurs conséquences étaient telles, qu'il en jaillissait une doctrine complètement nouvelle, pour ainsi dire révolutionnaire, sur l'étiologie, la pathogénie, la prophylaxie et la thérapeutique de la tuberculose, introduisant en

même temps dans les sciences biologiques, comme dit fort bien Auclair, une notion nouvelle et inattendue, la faculté pour un microbe pathogène aussi différencié que le bacille de la tuberculose, de se transformer en un germe dépourvu de ses attributs ordinaires.

Saturé pour ainsi dire d'idées que le Dr L. Renon a qualifiées d'une façon qui me fait grand honneur, au lieu de publier en notes séparées et avec d'amples détails mes nouvelles découvertes, je crus préférable d'être un peu plus concis dans ce qui est d'un intérêt secondaire, et de publier des mémoires qui renfermaient plus ou moins complètement la nouvelle doctrine qui en résultait.

En un mot, mes publications sur cette matière sont plus synthétiques qu'analytiques, et il est clair que pour descendre aux détails dont mon savant confrère regrette l'absence, il fallait leur donner une extension démesurée, qui eût dépassé de beaucoup les étroites limites d'un mémoire, ou les pages comptées d'une Revue.

Ces détails minutieux qui, devant la grandeur des idées offrent seulement un intérêt secondaire, je les ai réservés pour un livre dans lequel je ferai connaître la totalité de mes recherches.

Une large expérience m'a montré, par ailleurs, qu'il est difficile qu'une exposition, pour détaillée qu'elle soit, de tout ce que j'ai vu sur le transformisme du bacille de Koch, puisse servir de formule pour que d'autres, le prenant pour guide, puissent toujours facilement reproduire des nouveaux faits. Aussi je ne me lasse pas de répéter, dans mes publications, que la versatilité du chimisme de cette bactérie est telle que les influences mésologiques, pour insignifiantes qu'elles paraissent, la modifient parfois profondément. Cette instabilité de son chimisme, que je prône avec tant d'insistance, se montre bien manifeste dans les points suivants de l'intéressant mémoire du Dr Auclair, quand il dit, « si l'expérience a porté sur un certain nombre de tubes, on en voit parmi eux qui gardent indéfiniment ce dernier aspect; d'autres, au contraire, vers le vingtième jour, subissent des modifications bien plus profondes. Ce sont ceux-là que l'é-

tude doit retenir, car ils vont devenir l'origine de cultures de bacilles tuberculeux homogènes », il n'est pas possible qu'on puisse répéter une même expérience dans des conditions paraissant plus identiques que celles-ci, et cependant les résultats ont été dissemblables, attendu que sur autant de tubes semés avec une même semence et un milieu nutritif identique, le phénomène s'est accompli sur quelques-uns d'entre eux, tandis qu'il devait paraître se réaliser dans tous également.

En outre, selon Auclair, quand il s'agit de l'aspect microscopique des cultures, on voit que, tandis que les uns végètent extraordinairement divisés, d'autres forment des agglomérations plus ou moins volumineuses, et cela sans qu'il y ait de motif apparent pour justifier cette autre versatilité que je signale aussi dans mes travaux.

En décrivant les caractères des cultures en gélatine, mon savant confrère attribue au nouveau microbe la propriété de la liquéfier avec une extrême lenteur, à la température ambiante. Ce détail me mena à soupçonner que cette propriété d'hydroliser la gélatine est variable comme toutes les autres, et que le désaccord entre nos expériences dépend bien plus de ce fait, que d'une observation insuffisante de ma part. J'ai soumis cette question à une nouvelle étude, et la gélatine de mes cultures ne s'est pas digérée pendant les deux mois qu'a duré mon expérience, à la température de 26°, approximativement.

L'inconstance de ce phénomène ne doit pas nous étonner, attendu qu'il ne constitue pas un cas unique dans son espèce; au contraire, très nombreuses sont les bactéries dont les fonctions diastasogènes sont inconstantes. En définitive, si notre désaccord ne dépend pas de ce que nous avons employé des gélatines différentes, chose qui, après tout, pourrait bien être, cela prouverait, une fois de plus, l'extraordinaire versatilité d'une bactérie que nous avions considérée comme le prototype des espèces bien définies, grâce à la fixité attribuée par erreur à ses caractères.

Autre discordance qui résulte de l'étude comparative entre le travail du Dr Auclair et le mien, c'est ce qui a trait

au caractère aérobie exclusif qu'on attribue à cette bactérie. Je soutiens au contraire qu'elle est à la fois aérobie et anaérobie. Auclair a étudié cette bactérie dans une de ses très nombreuses modalités, et en cela j'ai l'avantage de l'avoir étudiée sous les aspects les plus divers.

Ceux qui ont pris la peine de lire mes travaux ont pu se fixer sur ce que, en parlant des caractères de cette bactérie, je ne les attribue pas toujours à telle ou à telle autre des multiples modalités que je lui donne, de façon que si, jusqu'à ce que mon distingué confrère soit arrivé à son étude, il n'a pas constaté qu'elle est aussi anaérobie, cela ne doit pas nous surprendre. J'ai l'absolue certitude qu'à mesure qu'il connaîtra un nombre plus grand de variétés, il ira constatant ces faits et plusieurs autres que j'ai déjà exposés.

Il est consigné aussi, dans le mémoire de mon savant confrère, que le nouveau bacille, obtenu par lui, est dépourvu de propriétés tuberculogènes. Indubitablement c'est là un autre exemple prouvant ce que j'ai dit tant de fois, à savoir la fragilité extraordinaire de tout ce qui touche ce microbe.

Je crois que le bacille de Koch, qui a servi de point de départ au Dr Auclair, était déjà doué d'une virulence extrêmement faible, pour que l'on pût obtenir de ses descendants l'effet que l'on se proposait; je conseille donc à mon confrère de poursuivre ses recherches en partant d'un bacille de Koch récemment isolé, ou tout ou moins n'ayant pas été sérié bien des fois dans des milieux artificiels; de cette façon je crois qu'on obtiendrait une bactérie avec laquelle on pourrait établir que l'action tuberculogène persisterait, malgré la perte de ses caractères de bactérie acide.

En partant donc de ces bactéries non acides, le Dr Auclair parviendrait à prouver avec moins de difficultés ce qu'il s'était proposé, à savoir tuberculiser avec ces bactéries, et les voir se transformer une autre fois en bacille de Koch.

Si auparavant, pour agir avec méthode, nous avons été obligés de partir de ce qui était connu, ce qui était le bacille de Koch, une fois démontré que les caractères de ce bacille constituent un épiphénomène de la vie d'une autre bactérie mieux douée que lui, pour nous expliquer tout ce qui a trait

à la genèse de la tuberculose, il est logique de partir de cette autre bactérie pour les nouvelles recherches à établir.

En dépit de nos efforts, il faut convenir que jusqu'à présent, malgré les efforts considérables réalisés dans l'étude du bacille acide de Koch, les résultats obtenus dans la pratique n'ont pas correspondu à nos espérances, vu que, après bien des années de labeur assidu, la tuberculose continue implacablement sa tâche dévastatrice : pour cette raison, en commençant de nouveau l'étude de la bactérie qui produit ce mal, il faut que nous partions de son état saprophytique qui contient des races ou des variétés véritablement virulentes. Le bacille de Koch est à quelques-unes de ces races ce que le bacille du typhus est au colibacille. Et je dis cela parce que, de mes recherches, il résulte que le coli, le bacille d'Eberth et le bacille de Koch viennent à être comme trois mailles contiguës d'une même chaîne, et je suis convaincu que le typhus est produit par un coli virulent, que l'organisme malade transforme en bacille d'Eberth, comme le bacille de Koch procède de la bactérie non acide qui commence l'infection et qui appartient aussi au genre coli-typhus.

D'après cela, la virulence du bacille de Koch doit être étudiée sous un nouvel aspect. Moi qui ai suivi ces nouvelles orientations, je puis assurer que parmi les races ou variétés non acides qui recouvrent leur état sauvage, il se rencontre des bactéries véritablement virulentes, quelques-unes d'entre elles étant douées d'une virulence initiale très distincte de celle que nous sommes habitués à étudier dans le bacille de Koch. La virulence de ce bacille se révèle toujours, comme on sait, par la production de pus caséeux, la fonte purulente des ganglions, la cachexie et l'éclosion de tubercules dans les viscères abdominaux et thoraciques.

Dans les bactéries non acides vraiment saprophytiques susceptibles de se transformer en bactéries acides, la virulence peut apparaître sous deux formes distinctes.

Il y en a qui commencent par roduire au point de l'inoculation, un œdème inflammatoire plus ou moins grave et étendu, empâtement léger et fugace des ganglions lym-

phatiques immédiats, cachexie et phlegmasie parenchymateuse de la rate, du foie et des poumons, accompagnée de la formation de tubercules, suivant que la bactérie injectée a réussi ou non à s'adapter à la vie endonucléaire dans les leucocytes. Les bactéries non acides qui se conduisent de cette sorte sont les plus sauvages.

D'autres possèdent, comme les bactéries acides, la faculté d'infecter d'emblée le noyau des leucocytes et provoquent, comme elles, la formation de pus caséeux, la suppuration des ganglions, la cachexie, la tuberculisation constante des viscères abdominaux et thoraciques, en un mot ces bactéries, sans être acides, se conduisent comme le bacille de Koch.

Les bactéries du premier groupe, inoculées en culture pure faite en bouillon, sont révélables dans le tissu du premier cobaye infecté par elles, au moyen de réactifs colorants ordinaires; mais toutes celles d'une même préparation ne se teignent pas avec une égale intensité : au contraire, les unes se teignent bien, d'autres moyennement, et d'autres ne prennent pas la matière colorante.

Parfois, en cherchant avec beaucoup de patience, on arrive avec la méthode de coloration de Ziehl à mettre en évidence quelqu'une de ces bactéries qui déjà est devenue acide. Mais lors même qu'on ne rencontre aucune de ces bactéries acides, si on a obtenu un tubercule et qu'on inocule sa pulpe sous la peau d'un autre cobaye, les bactéries qui dans le premier cobaye étaient révélables avec les couleurs usuelles (violet de gentiane et bleu de méthylène en solution hydro-alcoolique) et les autres bactéries qui étaient visibles quoiqu'elles ne prissent pas ces couleurs, ne se voient pas dans les tissus malades de ce dernier cobaye ou chez ceux plus avancés dans la série. Quand ceci se présente, les tubercules et les tissus tuberculeux paraissent dépourvus absolument de bactéries; mais comme l'inoculation sous-cutanée des plus petites portions des mêmes tissus reproduit avec sûreté la tuberculose en série indéfinie, il faut croire que le bacille inoculé s'est caché sous un état inconnu.

Cette hypothèse étant établie, je pratiquai une série d'expériences qui la confirmèrent pleinement.

Dans un grand nombre de petits matras contenant du bouillon glyco-glycériné de bœuf, je semai du pus tuberculeux, de provenances distinctes, pus que j'examinai préalablement, et qui pour moi apparaissait aseptique. Après les avoir agités pour que les leucocytes du pus s'émulsionnent, je les mis à l'étuve à 37°.

Beaucoup de ces ensemencements ne donnèrent pas le moindre résultat; mais dans quelques ballons je pus observer, au bout de une à quatre semaines, le phénomène suivant des plus démonstratifs. Les noyaux des leucocytes gardaient entre eux la même position qu'ils occupaient avant que le protoplasma leucocytaire eût disparu : de ces noyaux partaient divers prolongements filamenteux qui leur donnaient l'aspect d'araignées. Ces prolongements filamenteux n'étaient autre chose que des bactéries tuberculogènes non acides qui sortaient des noyaux. Ceux-ci se trouvaient totalement substitués par un enchevêtrement des mêmes bactéries, et ne tenant pas dans d'aussi étroites limites, elles émettaient des prolongements qui, brisés par agitation du liquide de culture, donnèrent origine à une végétation libre de bactéries qui, inoculées à des cobayes, se montrèrent tuberculogènes.

Ceci obtenu, j'examine les préparations de crachats teints par la méthode de double coloration (rouge et bleu de méthyle) et je pus voir des leucocytes, dans les noyaux desquels teints en bleu, on devinait *très vaguement* les bacilles sous la même forme indécise sous laquelle se voyaient les bacilles du pus semé en bouillon. Cette forme ne correspond pas bien à celle de bâtonnet droit que possède la bactérie libre. De plus paraissent de petits espaces ellipsoïdes clairs, mais ceci peut bien être une illusion produite par des interférences d'images dues à la superposition de couches.

Dans les préparations de crachats, outre ces images endonucléaires, on voit aussi de très nombreuses bactéries tuberculogènes, non acides et libres, qui prennent bien inégalement la couleur bleue et la couleur violette. Ces bacté-

ries très semblables, dans leur forme et leur grandeur, au bacille de Koch, se développent péniblement dans les premières cultures en agar glyco-glycériné, si bien que, en semant des crachats dans cette matière nutritive. on est frappé de voir l'énorme disproportion existant entre le petit nombre de colonies de bâtonnets droits obtenues, et le nombre relativement extraordinaire de ces bactéries qu'on voit dans la préparation.

La majeure partie de celles-ci s'adaptent donc péniblement aux milieux nutritifs artificiels. Je dois consigner cependant, que les crachats de provenances diverses, ne se conduisent pas de la même façon à ce point de vue : car il y a des échantillons de crachats dont les bactéries tuberculogènes non acides, s'isolent avec une facilité relative, tandis que dans d'autres échantillons elles sont très difficiles, pour ne pas dire impossibles, à isoler. Dans pareil cas, on peut obtenir leur séparation en confiant ce travail à l'organisme du cobaye, et voici comment :

D'abord on met un tube ou flacon plein de crachats, dans l'étuve à 37°, durant 4 à 6 jours; peu importe que ce soit une culture impure. Injectons 2 ou 3 gouttes de ce liquide putréfié sous la peau de l'abdomen d'un cobaye, et quand celui-ci mourra, on pourra, de ses tissus tuberculisés, isoler facilement, en culture pure la bactérie qu'on cherche. Je répète que les premières cultures de ces bactéries en milieux artificiels, sont, par exception, rapides et abondantes.

Une fois produit cet isolement, et des cultures uniformes obtenues, on acquiert la certitude qu'on ne s'est pas trompé, en essayant la réaction agglutinante avec le sérum du malade de qui vient la culture.

Ordinairement un volume de sérum agglutine les bactéries contenues dans vingt volumes de ces cultures.

Je crois que ces éclaircissements suffiront pour que le Dr Auclair aille d'un pas de plus en avant dans son louable projet de contrôler la nouvelle biologie du bacille de Koch dans ses relations avec la pathogénie, la prophylaxie vaccinale et la thérapeutique de la tuberculose, telles que je les ai exposées dans mes publications.

CONCLUSIONS

Les discordances qui apparaissent entre les résultats obtenus par le Dr J. Auclair et ceux que j'ai obtenus moi-même, dans l'étude du saprophytisme du bacille de Koch, sont dues à l'inconstance ou à la variabilité des caractères de la bactérie, objet de cette étude.

Pour mettre en évidence les propriétés pathogènes spéciales des bactéries tuberculogènes non acides, il est préférable de les étudier avant de les avoir transformées en bacilles de Koch.

La virulence initiale de ces bactéries n'est pas d'habitude tuberculogène au début; mais ces bactéries acquièrent cette puissance quand elles arrivent à s'acclimater à la vie endoleucocytaire.

En démontrant la présence constante de ces bactéries chez les tuberculeux, en démontrant aussi leur abondance et leurs aptitudes saprophytiques, on fait perdre au bacille de Koch le droit d'être considéré comme l'agent exclusif de la tuberculose spontanée de l'homme.

En adoptant la réaction agglutinante comme critérium définitif pour savoir si les bactéries tuberculogènes non acides des tuberculeux, sont ou ne sont pas les bactéries que nous cherchons à isoler, nous mettons à l'abri de toute critique les procédés que nous avons adoptés pour les isoler, surtout quand nous voyons plus tard se confirmer la spécificité de ces bactéries, par le résultat des inoculations faites sur les cobayes.

III

ACTION DE LA TOXINE ET DE L'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUES SUR LE SANG ET LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

PAR

M. L.-G. SIMON

Ancien interne des hôpitaux.

Depuis les travaux d'Ehrlich, on admet qu'il y a deux sortes d'immunités acquises contre les microbes ou contre leurs toxines : une immunité obtenue par des injections répétées de microbes ou de toxines; celle-ci a été appelée active parce que l'organisme réagit à chaque injection et que l'immunité est alors, en fait, une accoutumance. L'autre est obtenue par l'injection de sérums antimicrobiens ou antitoxiques provenant d'animaux déjà immunisés; elle a été appelée passive parce qu'on supposait que le sérum injecté apportait toutes les substances immunisantes suffisantes et que l'organisme à protéger ne prenait aucune part à leur formation.

Les recherches les plus récentes, en créant la notion de l'alexine et des sensibilisatrices et en édifiant la théoric des chaînes latérales, n'ont fait que confirmer et approfondir le rôle actif de l'organisme et particulièrement des leucocytes dans l'obtention de l'immunité active. Quant à l'immunité passive, il faut aujourd'hui distinguer entre les sérums antimicrobiens et les sérums antitoxiques.

Pour les sérums antimicrobiens, on admet qu'il y a certainement une action directe de ces sérums sur les microbes, action agglutinatrice ou fixatrice; mais cette action est inconstante et secondaire; dans tous les cas actuellement connus (Metchnikoff) il faut une participation de l'organisme, qui se traduit surtout par une hyperproduction de leucocytes.

Pour les sérums antitoxiques, la question est beaucoup plus obscure. Le fait qu'un mélange *in vitro*, en proportions convenables, de toxine et d'antitoxine (diphtérique, par exemple) ne détermine chez l'animal auquel on l'injecte aucun phénomène appréciable, plaide en faveur d'une neutralisation possible, dans l'organisme, de l'une par l'autre. De nombreuses expériences[1] ont montré, par contre, qu'il fallait toujours compter avec les réactions propres de l'organisme en expérience, qui interviendrait donc dans l'obtention de l'immunité. Mais la nature même et l'importance du rôle de l'organisme restent encore inconnues.

A la question de l'immunité passive par les sérums antitoxiques s'en rattache une autre très importante : celle du mécanisme de la guérison de certaines maladies (diphtérie, tétanos, par exemple) par les sérums antitoxiques correspondants, devenus sérums thérapeutiques. Si leur pouvoir curateur est incontestable, l'explication n'en est même pas encore ébauchée.

On a cherché à élucider le rôle des sérums antitoxiques par l'histologie. S'il est vrai que les leucocytes jouent un rôle considérable dans la défense de l'organisme par leurs propriétés phagocytaires et surtout par la secrétion de prin-

1. Nous ne citerons que les principales :

Un mélange inoffensif de toxine et d'antitoxine venimeuses, chauffé à 68°, redevient toxique (CALMETTES); de même pour la toxine et l'antitoxine pyocyaniques (WASSERMANN, *Zeitschrift für Hygiene*, 1896).

Un mélange inoffensif de toxine et d'antitoxine tétaniques injecté à des cobayes préparés (immunisation contre le vibrion de Massaouah) leur donne un tétanos typique. De même pour la toxine et l'antitoxine diphtériques (ROUX et VAILLARD, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1894).

Si à des animaux immunisés en partie contre une toxine et dont le sang contient de fortes proportions d'antitoxine, on injecte une nouvelle dose de toxine, on provoque une baisse immédiate du pouvoir antitoxique, beaucoup plus forte (12 000 fois dans certains cas) que s'il s'agissait d'une neutralisation de l'une par l'autre (SALOMONSEN et MAHDSEN, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1899).

cipes solubles, immunisants et antitoxiques, leur étude, dans les cas qui nous occupent, doit, en effet, pouvoir donner des renseignements intéressants.

Ces recherches ont, jusqu'à présent, abouti à des résultats contradictoires : Roger et Josué [1] trouvent, après injection de sérum antidiphtérique à des lapins, des modifications de la moelle osseuse consistant en une poussée considérable d'hématies nucléées ; ils concluent que l'organisme injecté réagit sous l'influence du sérum et que l'immunité obtenue n'est pas réellement passive.

Par contre, par l'examen du sang seul, Bize [2], Billings [3], Ewing [4], ne trouvent que des modifications insignifiantes de la leucocytose totale et du pourcentage leucocytaire, ou, tout au moins, des modifications qui échappent à toute loi. Et ils en concluent, au contraire, qu'il n'y a pas de participation active de l'organisme dans l'immunisation par les sérums antitoxiques.

Les contradictions sont les mêmes pour la question de l'action thérapeutique du sérum antidiphtérique. Les recherches, d'ailleurs, ont été très incomplètes et n'ont porté que sur les éléments figurés du sang circulant.

Schlesinger [5], File, Smaniotto Ettore [6], trouvent, après injection de sérum thérapeutique, une hyperleucocytose qui semble indiquer une réaction de l'organisme.

Ewing [7], Gabritchesky [8], Bize constatent, au contraire, une hypoleucocytose constante, et, si les malades doivent guérir, progressive. Bize retrouve cette hypoleucocytose avec le sérum de Marmoreck injecté en cas d'érysipèle : il en fait la conséquence naturelle de la présence, dans un même organisme, d'une toxine et de son antitoxine spécifique. La leucocytose, réaction de défense spontanée contre la toxine en circulation, devient inutile, quand l'introduction du

1. Roger et Josué, *Société de Biologie*, 1897.
2. Bize, *Thèse* de Paris, 1897.
3. Billings, *Medical Record*, 1896.
4. Ewing, *New-York medical Journal*, août 1895.
5. Schlesinger, *Archiv für Kinderheilkunde*, 1896.
6. Smaniotto Ettore, *Gazetta degli ospedali*, février 1898.
7. Ewing, *New-York medical Journal*, 1895.
8. Gabritchesky, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1894.

sérum antitoxique a neutralisé et rendu inoffensive cette toxine. C'est encore la théorie de l'organisme passif.

Ainsi, de quelque façon qu'on envisage la question, on se heurte à ces deux hypothèses opposées :

1) L'organisme reste passif. Tout se borne à des actions chimiques qui pourraient se faire *in vitro*.

2) L'organisme est actif, il réagit sous l'influence du sérum immunisant et le sérum thérapeutique, en produisant des substances immunisantes ou antitoxiques[1].

Nous avons cherché à prendre parti entre ces deux hypothèses, en nous servant des perfectionnements actuels de la technique histologique. L'objet de nos études a été le sérum antidiphtérique, dont le pouvoir antitoxique est parfaitement connu et dosable[2].

Pour résoudre la question, il fallait s'imposer les recherches suivantes :

1° Étudier le cycle des réactions du sang et des organes hématopoiétiques, après injection de toxine diphtérique à dose mortelle et à dose non mortelle, pour voir ce que le sérum antidiphtérique est appelé à modifier.

2° Établir la courbe des variations leucocytaires après injection de sérum antidiphtérique seul (sérum immunisant) et étudier l'état des organes hématopoïétiques aux différents stades de l'évolution sanguine.

3° Voir si les réactions constatées alors sont bien dues à l'antitoxine et non au sérum de cheval, vecteur de l'antitoxine.

4° Déceler enfin les modifications apportées au tableau de l'intoxication diphtérique, quand on injecte du sérum thérapeutique.

1. Récemment notre collègue Paris (*Thèse* de Paris, 1903) a étudié la question avec les produits diphtériques chez l'enfant et expérimentalement chez le lapin; il conclut à des variations de la formule leucocytaire du sang, indiquant une participation de l'organisme.

2. Nous nous sommes toujours servi de la technique proposée par Dominici : fixation du sang sec aux vapeurs d'acide osmique, puis aux vapeurs d'iodochlorure de mercure à froid. Coloration par l'éosine orange, bleue, polychrome. Fixation des tissus dans l'iodochlorure de mercure préparé à chaud : coloration par l'éosine orange, bleu de toluidine.

I. — ACTION DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

L'action de la toxine diphtérique sur le sang et les organes hématopoïétiques a déjà suscité un certain nombre de recherches; mais les examens de sang ont souvent abouti à des résultats contradictoires; et quant aux organes hématopoïétiques, ils n'ont été jusqu'à présent étudiés qu'après injection de toxine diphtérique à dose massive; on connaissait donc les lésions brutales des diphtéries mortelles; on ignorait les réactions de l'organisme qui guérit d'une diphtérie légère.

Nous avons repris ces expériences, d'une part pour essayer d'élucider les contradictions antérieures; d'autre part, pour combler les lacunes des recherches précédentes, et déterminer la filiation de toutes les lésions et réactions qu'est capable de provoquer la toxine diphtérique.

Nous exposerons rapidement, en nous aidant de toutes ces données, l'état actuel de la question.

A) *Diphtéries mortelles. — Injections de toxine diphtérique à dose massive.*

Tout le monde est d'accord pour reconnaître que le nombre des globules rouges diminue souvent dans de grandes proportions (Bouchut[1], Binault[2], Billings[3], Zagari et Calabrese).

Le nombre de globules blancs est considérablement augmenté et cette hyperleucocytose, souvent énorme, persiste jusqu'à la mort. Dans certains cas expérimentaux, pourtant, où l'évolution est peut-être particulièrement rapide, c'est une hypoleucocytose progressive que l'on constate (Gabritchesky, Châtenay[4], Nicolas et Courmont[5]).

Quant au pourcentage, il semble que les polynucléaires, après être devenus rapidement plus nombreux, retombent

1. Bouchut, *Gaz. des hôpitaux*, 1877.
2. Binault, *Thèse* de Paris, 1885.
3. Billings, *Medical Record*, 1896.
4. Chatenay, *Thèse* de Paris, 1884.
5. Nicolas et Courmont, *Soc. de Biol.*, 1897; *Arch. de méd. expér.*, 1898.

progressivement et rapidement au-dessous du taux normal (Besredka[1]).

Cette évolution variable de la formule sanguine s'explique mal par la constance des lésions que l'on voit dans les organes hématopoiétiques.

Déjà Oertel[2], Bezançon[3], signalent dans les follicules de la rate des phénomènes de nécrobiose souvent très accentuées. Dans les ganglions situés à distance du foyer primitif (ganglions mésentériques, inguinaux), Bizzozero[4], Labbé[5] décrivent des foyers de nécrose situés au centre ou à la périphérie des follicules, mais toujours moins accentués que dans les ganglions cervicaux.

Nous-même avons examiné l'ensemble du système hématopoiétique de lapins et de cobayes morts moins de quarante-huit heures après injection de toxine diphtérique. Dans tous les cas, nous avons trouvé une dégénérescence étendue de presque toutes les cellules constituantes.

Dans le système lymphoïde (rate, ganglions, plaques de Peyer) les follicules sont très réduits : on y distingue à peine quelques cellules normales; toutes les autres forment de petits blocs bleu pâle, à contours vagues, sans détail de structure, et qui restent isolés ou se fusionnent pour former de vastes nappes légèrement granuleuses, à peine colorées. Sur ce fond sont semés un nombre considérable de débris nucléaires bleu opaque, disséminés en véritable poussière dont les grains sont de volume très inégal. Dans certains follicules, le processus est moins avancé ; les contours cellulaires sont encore nets ; le noyau reste inclus dans le protoplasma, mais il est opaque, petit, arrondi ou hérissé de pointes. Toutes les parties du système lymphoïde qui avoisinent les follicules (pulpe rouge de la rate, sinus caverneux du ganglion, derme de l'intestin) sont bourrés de globules rouges, dont les contours sont encore très nets, et de cellules lymphatiques qui ont subi la même fonte protoplasmique, la

1. Besredka, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897.
2. Oertel, *Die pathogenese der Epid. Diphterie*, Leipzick, 1897.
3. Bezançon, *Thèse* de Paris, 1895.
4. Bizzozero, *Beitrag. zur pathol. Anat. der Diph. Med. Jahrbuch*, 1896.
5. Labbé, *Thèse* de Paris, 1898.

même caryolyse que dans les follicules. On reconnaît pourtant dans quelques-uns la forme de polynucléaires neutrophiles en diapédèse. Malgré cette destruction intense, tous les macrophages restent inactifs. Ces lésions sont massives dans la rate, un peu moins dans les ganglions mésentériques, beaucoup moins dans les plaques de Peyer.

On retrouve dans la moelle osseuse beaucoup de débris nucléaires isolés, volumineux, et quelques masses protoplasmiques à contours mal définis et à teinte pâle. Pourtant les mégacaryocytes sont inertes et ne présentent pas d'enclaves. Le bourgeonnement du noyau des hématies nucléées, si fréquent dans les moelles infectieuses, fait ici totalement défaut.

C'est donc la fonte des protoplasmas, la dégénérescence des noyaux, atteignant toutes les variétés de cellules des organes hématopoiétiques, qui caractérisent l'action de la toxine diphtérique à dose mortelle. C'est à elle qu'il faut rapporter les lésions analogues qu'on trouve à l'autopsie des diphtéries humaines : nous avons essayé de démontrer que les réactions qui s'y montrent parfois associées (prolifération de cellules mononucléées des follicules, transformation myéloïde partielle de la rate) doivent être mises sur le compte du sérum de Roux[1].

B) *Diphtéries légères. — Injection de toxine diphtérique à doses faibles.*

Tout le monde admet que, dans ces cas, pendant la période d'état, il y a hyperleucocytose, qui diminue ensuite progressivement jusqu'à la convalescence. L'augmentation porterait surtout sur les polynucléaires (Felsenthal[2] et Lowet-Morse[3]); dans la convalescence (Filé, Pitkianen) ce sont les mononucléaires et particulièrement les lymphocytes qui sont les plus nombreux.

Nous avons confirmé ces résultats dans une série d'expériences portant sur cinq lapins, auxquels nous avons injecté

1. Simon, *Journal de physiol. et de pathol. gén.*, septembre 1903.
2. Felsenthal, *Archiv für Kinderheilkunde*, 1893.
3. Lowet-Morse, *Med. Surg. Report*, 1895.

une dose de toxine dix fois plus faible que la dose mortelle. Nous avons vu alors que les modifications observées au cours des examens de sang sont banales et communes à la plupart des autres intoxications ou infections expérimentales.

Le nombre des globules rouges se maintient autour de la normale un certain temps, puis il baisse de 1 à 2 000 000 vers la fin de la maladie.

La leucocytose augmente rapidement et se trouve déjà très élevée au bout de vingt-quatre heures, puis elle baisse progressivement pour revenir aux chiffres normaux vers le 8e ou 10e jour.

Dans le pourcentage des variétés, les polynucléaires apparaissent d'abord comme étant les plus nombreux (71 au lieu de 43 p. 100); puis, lentement, ce chiffre diminue; la courbe des mononucléaires se relève et arrive à croiser celle des polynucléaires; mais cette évolution est lente et la formule de convalescence n'est encore qu'ébauchée le 13e ou le 15e jour.

Les animaux ont été tués :

Après vingt-quatre heures, c'est-à-dire au commencement de la phase de leucocytose, et de polynucléose.

Sept jours après, c'est-à-dire en pleine évolution de la maladie.

Dix jours, quinze jours et seize jours après, c'est-à-dire aux environs de la convalescence.

L'état des organes hématopoiétiques est essentiellement différent, suivant la période considérée.

Après vingt-quatre heures, la lésion dominante est l'envahissement de tous les organes par les globules rouges et les polynucléaires neutrophiles. Ils s'accumulent dans les tissus de la rate, dissocient les cordons de Billroth et pénètrent même en plein follicule. On les voit dans les tissus caverneux du ganglion; on les voit même dans la moelle des os, l'intestin, l'épiploon.

Quelques-uns des polynucléaires sont normaux, mais un grand nombre présentent déjà des signes non douteux de dégénérescence : coloration rouge uniforme du protoplasma; opacité, étirement et fragmentation du noyau.

Accessoirement, on constate une légère réaction proliférante des organes hématopoiétiques : apparition, dans les follicules de la rate, de lymphocytes à noyau foncé ; dans la moelle, de quelques hématies à noyau bourgeonnant.

Le premier stade de l'intoxication diphtérique se caractérise donc essentiellement par une destruction marquée des cellules blanches, mais destruction partielle, puisqu'elle ne porte guère que sur les polynucléaires neutrophiles, et destruction encore peu marquée, puisque les noyaux sont encore inclus dans des contours cellulaires distincts; destruction, par conséquent, absolument différente de celle qui caractérise l'intoxication mortelle, celle-ci étant au contraire totale et précoce.

Pendant le deuxième stade (7e jour environ après l'injection), on retrouve dans tous les organes des restes de destructions antérieures : débris nucléaires isolés ou inclus dans des macrophages, grains de pigment vert résultant (Dominici) d'une dégénérescence spéciale du noyau, cristaux jaune brun, réfringents, brillants; contre cette destruction, les organes hématopoiétiques et surtout la moelle réagissent par une surproduction de cellules; les hématies nucléées prolifèrent et se divisent par scissiparité. Les myélocytes basophiles et neutrophiles se multiplient activement pour former de nombreux polynucléaires qui passent dans le sang, créer la polynucléose. Chez les lapins adultes, enfin (pesant plus de 3 000 grammes), dont la moelle, devenue graisseuse, a perdu une partie de son activité réactionnelle, c'est la rate qui se charge de ce rôle : elle subit, par un phénomène de suppléance, la transformation myéloïde complète; on voit apparaître des hématies nucléées typiques, isolées dans les sinus, des myélocytes neutrophiles accumulés en amas aux confins des cordons de Billroth; nous avons même pu y déceler des mégacaryocytes.

Dans un troisième stade (correspondant à la baisse de la leucocytose, à la chute lente de la courbe des polynucléaires; 10e jour de l'intoxication), les globules rouges et les polynucléaires neutrophiles produits en excès pendant la période précédente, devenus inutiles, se réfugient dans les organes

profonds pour y être englobés ultérieurement par les macrophages. Dans la moelle osseuse, la prolifération des myélocytes a cessé ; les polynucléaires neutrophiles adultes, formés dans le stade précédent, remplissent les mailles du tissu. Plus tard, vers le 15e ou le 16e jour, quand l'animal augmente de poids, quand la leucocytose est redevenue normale et que la formule de convalescence commence à apparaître, les organes hématopoiétiques présentent le tableau suivant : les polynucléaires et les globules rouges qui, dans le stade précédent, avaient afflué vers la rate, s'y sont détruits et on ne retrouve plus que leurs débris ; ils ont provoqué une réaction intense des macrophages qui desquament des cordons folliculaires et des parois de tissu réticulé, qui affluent vers les sinus veineux, où on les voit pressés, volumineux, bourrés d'enclaves de toutes sortes. Les macrophages des ganglions, de l'appendice, de l'épiploon, participent au même processus ; les mégacaryocytes de la moelle même englobent des polynucléaires entiers ou des débris nucléaires. Contre cette destruction de polynucléaires et surtout de globules rouges, à ce stade où l'hypoglobulie traduit l'anémie de la convalescence, la moelle réagit par une légère surproduction de myélocytes, mais surtout par une prolifération intense d'hématies nucléées; alors et pendant les jours qui suivent, on les voit en effet parsemer toute la largeur des coupes de moelle, masquer par leur abondance les autres variétés cellulaires, et présenter de nombreuses figures de caryokinèse ou de bourgeonnement. Elles peuvent même passer dans le sang circulant.

Ainsi, les réactions des organes hématopoiétiques passent par un cycle défini, dont toutes les étapes s'enchaînent, et correspondent à des stades différents de l'état du sang.

Nous le schématisons dans le tableau suivant :

	ÉTAT DU SANG.	ÉTAT DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES.
	—	—
1er stade. 1res heures. Incubation.	Hypoleucocyt. portant sur toutes les variétés de leucocytes (chimiotaxie négative). Légère hypoglobulie.	Afflux de leucocytes et de globules rouges vers les organes centraux (rate, ganglion, intestin, épiploon, moelle). Ils commencent à y être détruits.
2e stade. Fin du premier jour et jours suivants. Invasion et période d'état.	Hyperleucocytose. Hyperpolynucléose. Apparition possible d'hématies nucléées. Maintien du taux des hématies. Chimiotaxie positive.	Destruction complète, à l'intérieur des macrophages, des globules rouges et des leucocytes infiltrant les organes centraux. Contre cette destruction : Réaction de l'appareil hématopoiétique par : α) dans la moelle : Prolifération des myélocytes; Prolifération des hématies nucléées; β) dans les organes lymphoïdes : Karyokinèse des lymphocytes; Transformation myéloïde possible.
3e stade. Convalescence (à partir du 12e jour).	Leucocytose normale. Mononucléose. Éosinophilie. Hypoglobulie. Anémie.	1° Destruction dans les macrophages des éléments produits en excès pendant la période précédente; 2° Réparation de l'anémie de la convalescence par la prolifération médullaire. Myélocytes en petit nombre; Hématies nucléées en grand nombre.

Ainsi, à deux stades éloignés — début de la maladie et commencement de la convalescence — nous voyons la même destruction cellulaire susciter une même réaction compensatrice de l'organisme : mais contre la première destruction atteignant surtout les polynucléaires, l'organisme réagit par une surproduction portant surtout sur les polynucléaires.

Contre la seconde destruction, atteignant surtout les globules rouges, l'organisme réagit par une production exagérée d'hématies nucléées.

II. — ACTION DU SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

(*Sérum immunisant.*)

1° Nous avons tout d'abord constaté un fait d'une importance capitale : c'est que, au cours de l'immunisation par le sérum de Roux, la teneur du sang en éléments figurés subit des modifications très nettes.

Chez l'homme adulte, nous avons injecté deux fois 20 centimètres cubes de sérum de Roux.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

	Globules rouges.	Globules blancs.	Polynucléaires neutroph.	Mononucl. à protopl. incolore.	Mononucl. à protopl. basophile.	Polynucléaires éosinoph.
Avant l'inject.	5053000	8450	56,0 °/₀	30,5°/₀	9,0 °/₀	3,5 °/₀
2 h. après. . .	4805000	7990	58,3	30,5	7,7	2,5
24 h. après. . .	4775000	11660	70,0	27,5	(?)	1,5
3ᵉ jour	3825000	6750	54,5	33,7	7,2	5,6
4ᵉ jour	»	»	47,0	38,0	7,0	7,0

	Globules rouges,	Globules blancs.	Polynucléaires neutroph.	Mononucl. à protopl. incolore.	Mononucl. à protopl. basophile.	Polynucléaires éosinoph
Avant l'inject.	5400000	5250	45,0°/₀	49,0 °/₀	4,0 °/₀	2,0 °/₀
1 h. après. . .	6100000	10250	56,0	33,0	6,0	4,0
2 h. après. . .	»	»	54,0	35,0	6,0	5,0
4 h. après. . .	»	16000	68,0	25,0	5,0	2,0
6 h. après. . .	»	15000	67,0	28,0	2,0	3,0
22 h. après. . .	6250000	18000	72,0	22,6	2,0	4,0
2ᵉ jour	»	12000	73,0	24,5	2,0	0,5
3ᵉ jour	5000000	10000	68,0	24,0	6,0	2,0
4ᵉ jour	5000000	10000	52,0	39,0	7,0	2,0
5ᵉ jour	»	7000	55,0	33,0	9,0	3,0
6ᵉ jour	»	»	45,0	49,0	2,0	4,0

Chez le lapin, nous avons obtenu les chiffres suivants :

	Globules rouges.	Globules blancs.	Polynucléaires pseudo-éosinoph.	Mononucléaires à protop. incolore.	Mononucléaires à protop. basoph.	Polynucléaires éosinophiles.	Mastzellen.
Av. l'inject.	4495000	4740	33,0 °/₀	61,0 °/₀	5,5 °/₀	0,5 °/₀	2,0 °/₀
2 h. 1/2 apr.	3441000	13300	76,0	19,0	2,0	(?)	3,0
6 h. après.	5000000	13200	59,0	32,0	5,5	1,0	1,0
16 h. après.	4557000	8120	51,5	41,0	6,1	0,25	0,8
48 h. après.	3000000	9500	16,0	75,0	8,0	(?)	2,8
4ᵉ jour. . .	4309000	3380	14,5	79,5	5,0	1,0	»

Ainsi, après injection de sérum de Roux :

Le chiffre de globules rouges se maintient constant ou augmente dans les premières heures ; mais, dès le deuxième ou troisième jour, il baisse de 1000000 à 1500000.

L'hyperleucocytose est manifeste. Elle apparaît très tôt, puisqu'on peut la constater dès la première heure après l'injection; elle augmente pendant les heures qui suivent, atteint son maximum à la fin des premières vingt-quatre heures ; puis elle décroît lentement, progressivement et retombe aux chiffres normaux vers le troisième ou le quatrième jour.

Le pourcentage des polynucléaires neutrophiles augmente rapidement, en même temps que la leucocytose. Les jours suivants, au contraire, ce sont les mononucléaires, et particulièrement les lymphocytes qui deviennent plus nombreux.

Ces modifications, qui semblent peut-être évoluer un peu plus rapidement chez le lapin que chez l'homme, sont identiques à celles que nous avons notées au cours des diphtéries bénignes, guérissant spontanément. Une seule différence existe, c'est que le cycle complet de ces variations s'accomplit en douze ou quinze jours dans la diphtérie expérimentale, tandis qu'il est terminé ici en quatre ou cinq jours. C'est la même évolution, mais en raccourci.

A en juger, donc, seulement par l'examen du sang, le sérum de Roux crée une petite maladie qui avorte ; comme dans les autres maladies, le phénomène essentiel est la

poussée considérable de polynucléaires neutrophiles et l'immunisation se trouve acquise au moment où commence à décroître la courbe de ces formes.

L'organisme est donc loin de rester passif au cours de l'immunisation par les sérums antitoxiques.

L'examen des organes hématopoiétiques le prouve encore plus nettement.

2° Même en n'employant que des doses minimes de sérum (1/3 de centimètre cube d'une dilution de sérum de Roux à 1 p. 100, par 100 grammes de poids d'animal), des doses strictement suffisantes pour obtenir l'immunité, nous avons vu que tous les organes hématopoiétiques subissent des modifications, que leur activité fonctionnelle est sollicitée sous tous ses modes.

Dans la *rate*, il y a exagération considérable du pouvoir lymphopoiétique et de l'activité macrophagique.

Les cellules de follicules de Malpighi prolifèrent, des figures de caryokinèse apparaissant en leur centre, nombreuses, dans les cellules de Flemming. Un grand nombre de lymphocytes nouvellement formés ont un noyau opaque, un protoplasma fortement basophile. Chez un lapin adulte de 3 000 grammes, nous avons vu une réaction encore plus nette ; en émigrant des follicules dans la pulpe, les cellules nouvellement formées ont revêtu la forme de cellules adultes. On voyait en effet, sur les confins des cordons de Billroth et des sinus, des myélocytes basophiles en grand nombre, des myélocytes à granulations neutrophiles isolés ou réunis en amas de trois ou quatre, des plasmazellen adultes, quelques hématies nucléées enfin avec leur couronne protoplasmique orangée.

Ce processus néoformateur est peu développé en comparaison du processus de destruction accompli dans le tissu splénique. — Le sérum de Roux attire en effet dans la rate un nombre considérable d'hématies et de polynucléaires neutrophiles; ces cellules emplissent la lumière des sinus, se répandent dans les cordons de Billroth dont elle séparent les éléments constitutifs et infiltrent même les follicules de Malpighi où on les voit isolées dans la partie périphérique,

ou en îlots massifs, en pleine substance folliculaire. Globules rouges et polynucléaires peuvent être normaux; beaucoup plus souvent ils présentent les aspects les plus variés de dégénérescence. Les hématies peuvent perdre leur affinité colorante pour l'aurantia, et se teinter à peine; à un stade plus avancé, elles se résolvent en petits fragments pâles qui restent isolés ou sont englobés dans les macrophages. Enfin, souvent, il ne reste plus d'elles que quelques produits de transformation, les pigments ferriques, qui se déposent sous forme de masses irrégulières, jaunes, brillantes, dans les macrophages, s'y résolvent parfois en masse homogène qui donne au protoplasma de la cellule tout entier une coloration jaune d'or[1]. — Les polynucléaires perdent leurs granulations, elles fondent dans le protoplasma qui se teinte alors en rouge vif par l'éosine orange, puis le corps cellulaire éclate et met en liberté le noyau. Celui-ci se teinte brutalement en bleu opaque par les bleus basiques; il se résout en petites boules isolées, arrondies, mais de dimensions très variables; il est rare de les voir revêtir les formes d'irritation qu'on trouve dans les rates diphtériques. Mise en liberté par la destruction du corps cellulaire, cette poussière nucléaire se répand dans les mailles du tissu réticulé ou est reprise par les macrophages. Elle peut encore s'y transformer, se fondre dans le protoplasma et lui communiquer une teinte diffuse violette ou verte.

La destruction cellulaire s'opère non seulement sur les cellules étrangères au tissu splénique qui y sont venues par diapédèse, mais aussi sur les cellules mononucléées de l'appareil de Malpighi. On voit, au centre des follicules, quelques rares lymphocytes dont le noyau se vacuolise, se fragmente et se résout en petits grains opaques, de forme semi-lunaire; ils constituent une variété de tingible Körpers et peuvent être repris par les macrophages. Le processus de destruction auquel on assiste dans la rate, après injection de sérum de Roux, est donc très marqué; mais il n'est pas

1. Tous ces aspects des macrophages ont déjà été décrits par DOMINICI, dans les *Arch. de méd. expérim.*, 1901 (la Rate au cours des états infectieux)

massif, c'est-à-dire qu'on trouve de nombreux territoires qui ont conservé leur aspect normal; d'autre part, il sollicite toujours une poussée de macrophages actifs; il y en a quelques-uns en plein centre folliculaire, mais ils semblent se réunir surtout dans les sinus, par amas de huit ou dix, de grand volume, bourrés d'enclaves et renfermant, à côté les uns des autres, les produits les plus divers de la transformation des globules rouges et des polynucléaires.

Dans les autres organes de la série lymphoïde, on assiste aux mêmes réactions, mais elles y sont atténuées. Dans le *ganglion*, on voit de nombreux lymphocytes à noyau opaque et à bordure protoplasmique foncée; mais nous n'y avons jamais décelé de réaction myéloïde[1]. La diapédèse de destruction de polynucléaires neutrophiles y est légère.

Dans l'*intestin*, les follicules clos réagissent comme ceux du ganglion et de la rate. Dans le derme de la muqueuse sont disséminés d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles, qui s'y détruisent sur place ou s'éliminent par l'épithélium.

Dans l'*épiploon*, tout se borne à une légère diapédèse de globules rouges et de polynucléaires neutrophiles; on les retrouve entiers ou fragmentés dans les cellules propres de l'épiploon, transformées en macrophages.

Dans la *moelle osseuse*, les hématies nucléées sont nombreuses, leur noyau bourgeonne et se divise par scissiparité ou caryokinèse. Les myélocytes se divisent activement. Là encore, il y a un léger processus de destruction : les polynucléaires neutrophiles y présentent aussi des noyaux en dégénérescence; on en retrouve des débris dans les mégacaryoctes qui font alors office de macrophages.

En résumé, en immunisant l'organisme contre la diphtérie, le sérum de Roux provoque une exagération de l'activité normale de tous les organes hématopoiétiques, et, en eux, de tous leurs éléments constituants. Il accentue la destruction des éléments figurés du sang, même dans des organes doués d'un faible pouvoir de macro-

1. M. Labbé a vu dans des cas analogues une tuméfaction et une desquamation légère des sinus, avec englobement de quelques hématies.

phagie à l'état normal (épiploon, intestin, moelle); il active la néoformation d'hématies nucléées, de polynucléaires dans la moelle, de cellules de la série lymphoïde dans la rate, les ganglions. Il peut enfin déterminer, à lui seul, chez des animaux adultes, la transformation myéloïde de la rate; c'est-à-dire que le sérum de Roux détermine, avec des différences de degré seulement, toutes les réactions qu'on a l'habitude de rencontrer au cours d'un grand nombre d'infections et d'intoxications expérimentales.

Si nous cherchons maintenant à déterminer les *temps successifs* de ces réactions, à en établir la filiation, elles prennent une signification encore plus nette.

A la première heure, polynucléaires neutrophiles et globules rouges envahissent tous les organes hématopoiétiques. A cette phase, ils sont tous encore normaux.

A la deuxième heure, les cellules en diapédèse sont, au contraire, complètement ou en partie dégénérées. La réaction cellulaire, conséquence de cette destruction, se manifeste : dans la moelle, sous la forme d'hématies nucléées à noyau bourgeonnant ou multilobé; dans les organes lymphoïdes, sous la forme de lymphocyte à noyau foncé et de cellules de la série myéloïde.

Un peu plus tard, — vers la 15e heure, en pleine polynucléose sanguine, la destruction des hématies et des polynucléaires dans la rate se trouve très atténuée. — Dans la moelle apparaissent de très nombreux myélocytes; les hématies nucléées sont moins abondantes.

Le 3e jour, pendant la phase d'anémie, avec retour à la normale de la leucocytose et apparition de la formule de convalescence, se montrent à nouveau, dans la rate et les autres organes lymphoïdes, tous les polynucléaires produits en excès pendant les phases précédentes, et de très nombreux globules rouges; ils y sont détruits et c'est à ce moment qu'apparaissent les macrophages les plus actifs et les débris cellulaires les plus variés. La moelle réagit encore, contre l'anémie terminale, par une nouvelle production d'hématies nucléées (qui peuvent réapparaître dans le sang) et, accessoirement, de myélocytes neutrophiles.

L'injection de sérum de Roux détermine donc, dans les organes hématopoiétiques, un cycle de modifications qui explique la série des variations de la formule sanguine, pendant le même temps, et le tableau de ces modifications est identique à celui que nous avons donné pour la toxine diphtérique ; il n'y a qu'une différence de temps et d'intensité entre les deux.

Nous devions pourtant nous demander si ces modifications étaient bien dues à l'antitoxine diphtérique contenue dans le sérum de Roux ou aux principes constituants multiples et encore peu connus du sérum de cheval, vecteur de l'antitoxine.

III. — ACTION DU SÉRUM DE CHEVAL NORMAL

Nous avons pu nous assurer que, chez l'homme, la question paraît très complexe. En effet, des injections de sérum de cheval normal[1], pratiquées chez un homme sain, déterminent les *mêmes* variations du nombre des globules rouges, de la leucocytose totale, la même évolution de la formule leucocytaire, que le sérum de Roux. En même temps, d'ailleurs, il se produit un malaise général, de légères douleurs articulaires, une plaque d'urticaire au point d'inoculation, tous phénomènes que l'on constate avec le sérum anti-diphtérique. Pour l'homme donc, le sérum de cheval normal n'est pas absolument inoffensif; il provoque une légère maladie que reflète fidèlement l'état du sang. Il en est tout autrement chez le lapin, pour lequel les humeurs du cheval sont peu toxiques. Roger et Josué[2] s'en étaient déjà assurés, par l'examen de la moelle osseuse. Nous-même avons injecté à trois lapins des doses de sérum de cheval identiques aux doses de sérum de Roux employées dans nos expériences : nous avons examiné leur sang et leurs organes. 1 heure, 16 heures et 44 heures après l'injection. Chez le premier lapin, nous avons noté une légère hyperleucocytose

1. Ce sérum, préparé à l'Institut Pasteur, nous a été obligeamment donné par M. Cavasse.

2. Roger et Josué, *Société de Biologie*, 1897.

sans modification de la formule leucocytaire; dans les organes centraux, les follicules présentaient une certaine histolyse des cellules mononucléées; par contre, la diapédèse des polynucléaires neutrophiles et des globules rouges, réaction caractéristique du sérum de Roux à cette époque, manque presque complètement. Chez les deux autres lapins, sang et organes hématopoiétiques ont été trouvés normaux.

Chez le lapin donc, tout au moins, on peut affirmer que les réactions si nettes qui succèdent aux injections de sérum antidiphtérique sont bien dues exclusivement à l'antitoxine.

L'immunisation passive *s'accompagne* donc vraiment des mêmes transformations cellulaires de l'organisme que l'immunisation active, et s'il est vrai que leucocytes et hématies sont tout dans la production de l'état réfractaire, on pourrait dire que les deux immunités s'obtiennent *par* le même processus.

IV. — ACTION DU SÉRUM THÉRAPEUTIQUE

Nous devons étudier maintenant la seconde question que nous nous sommes posée : au cours d'une diphtérie déclarée, le sérum antidiphtérique agit-il en neutralisant seulement la toxine en circulation; ou en exagérant les processus de défense spontanés de l'organisme?

Ici encore, nous avons deux moyens d'étude : l'examen du sang, méthode applicable à la clinique humaine; l'examen des organes hématopoiétiques, que nous avons pratiqué chez des lapins.

1° Nous avons examiné le sang de 28 malades atteints de diphtérie, enfants et adultes[1]. Toujours nous avons trouvé des modifications après les injections de sérum thérapeutique. Dans les cas qui sont suivis de guérison, l'injection a pour effet immédiat (dans les 5 premières heures) de provoquer, après une hypoleucocytose rapide, une hyperleucocytose qui dépasse toujours nettement le chiffre primitif; en même temps, le taux des polynucléaires neutrophiles, dans

1. Les résultats de nos examens ont été exposés complètement dans le *Journal de physiol. et de pathol. gén.*, 15 septembre 1903.

le pourcentage, tend à augmenter. La conséquence est un prompt retour de la leucocytose à l'état normal, avec apparition précoce de la formule de convalescence. Dans les cas mortels, l'organisme ne peut supporter les frais de la destruction leucocytaire, effet primitif du sérum ; l'hypoleucocytose augmente dans les heures qui suivent ; dans quelques cas il se fait une tentative de relèvement de la courbe, mais qui ne lui permet pas d'atteindre le taux primitif.

D'après l'examen du sang, il semble donc que le sérum superpose son action à celle de la diphtérie préexistante. Ce serait même là la condition indispensable à la guérison.

2° Cette notion devient indiscutable par l'examen des organes hématopoiétiques des animaux en expérience.

Si l'on injecte à des lapins, de 1800 grammes environ, 1/2 centimètre d'une dilution à 1 p. 100 d'une toxine diphtérique tuant le cobaye au centième ; puis, 1/2 heure après, sous la peau du flanc du côté opposé, 5 centimètres cubes de sérum de Roux pur, on crée une maladie qui évolue en 4 jours. Il s'agit d'une intoxication diphtérique écourtée, comme le traduit l'examen des courbes leucocytaires.

Si on tue les animaux 2 heures, 24 heures, 48 heures, 4 jours après les injections, on saisit, dans les organes hématopoiétiques, un ensemble de modifications qui reproduisent les lésions caractéristiques du 2e jour, du 4e jour, du 8e jour, du 12e jour environ de l'intoxication diphtérique légère qui a évolué spontanément vers la guérison. Ce sont donc les mêmes modifications qui mènent, dans les deux cas, à la guérison ; mais, avec cette différence fondamentale que dans le premier cas, de guérison plus rapide provoquée par le sérum, toutes les réactions sont *exagérées*. Dans tous les organes, la destruction des cellules blanches et la prolifération compensatrice sont plus marquées. Mais cela est surtout net dans deux organes, l'épiploon et la rate.

La structure de l'épiploon est complètement bouleversée. Tandis qu'après injection de toxine seule, on peut douter encore du pouvoir réactionnel, à distance, de l'épiploon, après injection de toxine puis de sérum, au contraire, les réactions sont brutales et massives. La diapédèse des polynu-

cléaires et des globules rouges se fait par îlots compacts de cellules qui chevauchent les unes sur les autres; la prolifération des cellules propres de l'épiploon s'accuse par l'apparition de figures de caryokinèse des plus élégantes que l'on ne voit jamais dans le premier cas.

Dans la rate, l'exagération du processus se manifeste par l'apparition de la réaction myéloïde que l'on ne décèle, après injection de toxine seule, que chez de vieux lapins pesant au moins 3000 grammes. Au contraire, après injection de toxine puis de sérum, chez des lapins jeunes pesant seulement 1800 grammes, chez lesquels la moelle osseuse possède encore toute son activité et dont la rate n'entre jamais en réaction myéloïde quand on emploie les procédés ordinaires (saignée, injection de toxines), nous avons vu apparaître, soit seulement des îlots d'hématies nucléées, soit une transformation complète (hématies nucléées, myélocytes neutrophiles, et même mégacaryocytes).

Ainsi, le sérum de Roux a surajouté son action à celle de la toxine diphtérique; le sérum thérapeutique a exagéré les moyeus de dépense spontanée de l'organisme. Il ne s'agit donc pas seulement d'une neutralisation de la toxine en circulation[1].

Nous pouvons résumer toutes ces recherches, que nous venons d'exposer, dans les *conclusions* suivantes :

1° La toxine diphtérique injectée à doses mortelles détermine une dégénérescence massive et précoce de tous les tissus hématopoiétiques.

2° La toxine diphtérique injectée à petites doses (permettant la guérison spontanée) provoque des modifications qui se succèdent dans l'ordre suivant :

α) Elle détruit un certain nombre d'éléments figurés du

1. Notre collègue Balthazard, poursuivant parallèlement des recherches de même ordre avec la toxine et l'antitoxine typhiques, est arrivé à des conclusions assez analogues : chez l'homme, l'injection du sérum est suivie, 24 heures après, de modifications du sang, qui ne se montrent que beaucoup plus tard chez les typhiques non injectés. Chez les animaux, si on injecte du sérum moins de 3 heures après de faibles doses de toxine, on observe des réactions leucocytaires plus précoces, plus intenses que chez les témoins, et une prolifération plus marquée des organes hématopoiétiques, surtout de la moelle osseuse (*Thèse* de Paris, 1903).

sang (polynucléaires neutrophiles surtout) dont les débris sont absorbés par les macrophages des organes profonds. C'est la phase d'hypoleucocytose qui suit immédiatement l'injection (chimiotaxie négative).

β) Contre cette destruction, l'organisme réagit par une surproduction des mêmes éléments (stade d'hyperleucocytose et d'hyperpolynucléose), agents de la défense naturelle.

γ) Pendant la convalescence, les cellules produites en excès pendant la période précédente, sont détruites dans les macrophages. Cette destruction porte surtout sur les globules rouges dont le nombre tombe très au-dessous de la normale. Contre cette anémie, l'organisme réagit par une surproduction d'hématies nucléées dans la moelle osseuse.

3° Le sérum antidiphtérique, injecté seul, provoque aussi des modifications du sang et de tous les organes hématopoiétiques.

Le cycle réactionnel ainsi créé est le même qu'après injection de toxine diphtérique à petites doses; il est seulement plus court. L'immunisation passive par les sérums antitoxiques s'accompagne donc des mêmes processus que l'immunisation active obtenue par les toxines.

4° Au cours d'une diphtérie confirmée, l'injection de sérum thérapeutique agit en superposant son action à celle de la diphtérie préexistante : elle provoque une nouvelle destruction légère des polynucléaires neutrophiles, qui suscite une réaction compensatrice exagérée; celle-ci se manifeste dans le sang par une hyperleucocytose et une hyperpolynucléose dépassant le taux primitif; dans la rate, par l'apparition de la transformation myéloïde. Dans les diphtéries graves, l'organisme ne peut réagir au sérum; la prolifération cellulaire n'est qu'ébauchée.

L'organisme ne reste donc pas passif sous l'influence de sérum thérapeutique; on ne saurait, par conséquent, admettre une neutralisation pure et simple de la toxine circulant dans le sang, par l'antitoxine injectée.

IV

LE LIQUIDE AMNIOTIQUE CONTIENT-IL DE LA LIPASE?

PAR

Charles GARNIER et A. FRUHINSHOLTZ

Chefs de clinique à la Faculté de médecine de Nancy.

L'étude des ferments solubles est actuellement à l'ordre du jour et leur nombre va se multipliant, au fur et à mesure des recherches faites dans cette nouvelle voie, si féconde en résultats intéressants pour la compréhension des phénomènes intimes de la nutrition.

Parmi les nombreuses diastases ainsi mises en évidence, se trouve le ferment saponifiant, dont l'action s'exerce sur les graisses, qui sont dédoublées en acides gras et en glycérine. La lipase, comme l'appelle Bourquelot, était connue depuis longtemps déjà, dans le suc pancréatique, où Claude Bernard [1], le premier, l'avait décelée. Le célèbre physiologiste montra, déjà à cette époque, l'action de la lipase pancréatique sur les graisses, en général, et il l'expérimenta également sur un éther glycérique soluble dans l'eau et que Berthelot [2] avait découvert depuis peu; nous avons nommé la monobutyrine.

C'est cette même monobutyrine qui servit plus tard à Hanriot [3] à déterminer, d'une façon approfondie, les propriétés d'un autre ferment de même nature qu'il venait de trouver dans le sérum sanguin et qu'il appela séro-lipase,

1. Claude Bernard, *Physiologie expérimentale*, t. II.
2. Cité d'après Hanriot, *Archives de physiologie*, 1898.
3. Hanriot, *Soc. de Biol.*, 1896, 1897, 1901, 1902, 1903; — *C. R. Acad. des Sciences*, 1896, 1897; — *Arch. de physiologie*, 1898; — *Rev. gén. de chimie pure et appliquée*, 1899.

par analogie avec la pancréatico-lipase de Claude Bernard.

Cette découverte étendait singulièrement, on le conçoit, le champ d'action de la diastase saponifiante, dans l'organisme; aussi la lipase du sang fit-elle l'objet d'un grand nombre de travaux publiés principalement dans les Comptes rendus des séances de la *Société de Biologie* et de l'*Académie des Sciences*, de ces dernières années (Hanriot, Camus, Clerc, Achard, Arthus, Doyon et Morel, Sellier, Achalme, Carrière, Pottevin, Garnier, etc.). Elle ne fut pas non plus admise sans conteste et, sans vouloir rapporter ici l'histoire des discussions qu'elle engendra, nous citerons cependant les noms d'Arthus[1], de Doyon et Morel[2] qui soulevèrent à plusieurs reprises de sérieuses objections au sujet de l'existence, dans le sang, de ce ferment saponifiant.

Quoi qu'il en soit, la lipase du sérum semble avoir résisté victorieusement à cet assaut et, bien qu'elle n'ait pas encore été isolée, elle se caractérise suffisamment par ses propriétés et par ses réactions pour que Hanriot et Camus[3] aient pu en donner un procédé de dosage assez rigoureux, basé sur son action dédoublante vis-à-vis de la monobutyrine.

Le même procédé a naturellement servi à la déceler un peu partout dans l'organisme, puisque le sang qui la renferme se répand lui-même à travers tous les tissus. Il y a cependant de nombreuses variations régionales.

Il existe aussi des différences notables pour la teneur en lipase, suivant les espèces animales (Hanriot[4], Clerc[5], Sellier[6], Cotte[7]). Enfin, on a récemment étudié les modifications quantitatives du ferment au cours de divers états pathologiques (Achard et Clerc[8], Clerc[9], Carrière[10]) et Achard

1. Arthus, *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1903; — *Soc. de Biol.*, 1902
2. Doyon et Morel, *Soc. de Biol.*, 1902, 1903.
3. Hanriot et Camus, *Soc. de Biol.*, 1897.
4. Hanriot, *Journ. de Physiol.*, 1898.
5. Clerc, *Thèse* de Paris, 1902.
6. Sellier, *Soc. de Biol.*, 1902.
7. Cotte, *Soc. de Biol.*, 1900, 1901.
8. Achard et Clerc, *Soc. de Biol.*, 1901; — *Arch. de méd. expérim.*, 1900.
9. Clerc, *Soc. de Biol.*, 1901; — *Thèse de Paris*, 1902.
10. Carrière, *Soc. de Biol.*, 1901; — *C. R. Acad. de Méd.*, 1902.

et Clerc ont pu, à la suite de leurs recherches effectuées dans cette voie, arriver à des résultats intéressants, concernant le pronostic de diverses maladies.

La lipase a été examinée également, dans les divers liquides physiologiques, urine, lait, liquide céphalo-rachidien, etc., qui empruntent au sang une grande partie de leurs principes constituants.

Le lait en renferme de très grandes quantités (Gillet)[1] et l'on se figure aisément le rôle que peut jouer cette diastase pour l'assimilation des matières grasses chez le nourrisson.

L'urine n'en contient pas, ou seulement des traces à peine dosables (Hanriot[2], Ch. Garnier[3]).

On n'en rencontre pas non plus dans le liquide céphalo-rachidien (Clerc)[4].

Le liquide amniotique n'avait pas encore été étudié au point de vue des ferments qu'il est susceptible de tenir en dissolution et, cependant, cette question semblait devoir être d'un certain intérêt, si l'on songe aux modifications rapides que peut subir, en dehors de toute action bactérienne, le fœtus mort, à l'intérieur de l'œuf resté intact. Certains auteurs invoquaient bien la propriété qu'aurait le liquide, d'entraîner la macération des tissus immergés dans sa masse; d'autres parlaient de l'action dissolvante due à la réaction faiblement alcaline du liquide amniotique.

Josef Bondi[5], peu satisfait, et à juste titre, de ces rudiments d'explication, s'est demandé récemment s'il ne fallait pas, pour interpréter les phénomènes de macération, faire intervenir une action diastasique. Et comme premier terme à la série de ses recherches, il a entrepris d'analyser le liquide de l'amnios, pour essayer d'y retrouver les principaux ferments qui jouent un rôle dans les échanges dont notre organisme est le siège.

Dans ses recherches, il a toujours utilisé du matériel

1. Gillet, *Arch. gén. de méd.*, 1903.
2. Hanriot, *Journ. de Physiol.*, 1898.
3. Ch. Garnier, *Soc. de Biol.*, 1903.
4. Clerc, *Thèse* de Paris, 1902.
5. J. Bondi, Ueber Fermente im Fruchtwasser (*Centralblatt für Gynäkologie*, 23 mai 1903, n° 21).

recueilli aussi aseptiquement que possible, par rupture artificielle de la poche des eaux, en évitant soigneusement le mélange de sang, qui aurait pu fausser les résultats, à cause de la présence des ferments propres au sérum. Enfin, dans beaucoup de cas, il additionnait son liquide, de quelques gouttes de toluol, pour parer aux causes d'erreur pouvant provenir d'une contamination accidentelle au cours des manipulations.

Il est ainsi arrivé aux conclusions suivantes :

1° Le liquide amniotique contient des ferments et, d'une façon constante, de la diastase et de la pepsine ;

2° Les mêmes ferments se retrouvent dans le sérum de l'adulte, tandis que dans le sérum du nouveau-né, la diastase et la pepsine sont absentes ou, du moins, n'existent qu'à l'état de traces;

3° Puisque ces ferments sont toujours nettement décelables dans le liquide amniotique, il est à présumer qu'ils proviennent du sérum du sang maternel;

4° Les ferments ci-dessus n'ont aucune part dans la macération des germes morts; ce sont les processus d'autolyse qui paraissent jouer le principal rôle pour la transformation des organes internes.

En plus des deux principaux ferments cités plus haut et trouvés dans tous les cas (sur 25 à 30 échantillons de liquide amniotique), J. Bondi a aussi pu déceler le fibrin-ferment, le ferment dédoublant le salol, peut-être aussi une oxydase et enfin, quatre fois sur sept, du ferment lipolytique, dédoublant les graisses neutres en acides gras et glycérine, c'est-à-dire de la lipase.

Pour mettre en évidence ce ferment lipolytique, l'auteur utilise le procédé décrit par Rachford [1], basé sur la propriété qu'ont les graisses en train de se dédoubler, d'être facilement émulsionnées en présence d'une solution faiblement alcaline. Bondi appliquait cette méthode de la façon suivante : dans de petits tubes à essais renfermant une minime

1. Rachford, cité d'après Green, *die Enzyme*, Berlin, 1901, p. 227.

quantité de liquide amniotique, il ajoutait un volume moitié moindre d'huile d'olives neutre, agitait lentement plusieurs fois, puis laissait reposer, afin d'amener une séparation rapide des deux liquides. Il mettait alors à la température de la couveuse artificielle et de cinq en cinq minutes, à l'aide de l'anse de platine, il prélevait une goutte de l'huile surnageante et l'étalait le plus largement possible à la surface d'une solution de soude à 1/4 p. 100. La moindre trace de dédoublement provoquait, dans ces conditions, l'émulsion instantanée de la goutte d'huile ajoutée.

Nous ne voulons certes pas critiquer cette méthode, que nous n'avons encore pas eu occasion d'expérimenter; mais, à première vue, on peut déjà se rendre compte de son insuffisance. Elle donne une simple indication sur la présence des produits de dédoublement de la matière grasse, mais ne permet pas de juger dans quelles proportions se fait le dédoublement. Aussi a-t-elle été employée par Bondi uniquement dans un but d'analyse qualitative, comme moyen de déceler la présence du ferment dans le liquide amniotique et non comme méthode d'analyse quantitative.

Il y aurait peut-être à faire quelques réserves aussi, au sujet de la valeur du procédé en lui-même, qui pourrait donner lieu à des erreurs faciles d'interprétation.

L'émulsion qui se produit, au cas de réaction positive, est un phénomène d'ordre physique, en rapport surtout avec la tension superficielle. La tension superficielle de l'eau s'abaisse quand elle tient en dissolution un savon alcalin. Or si la moindre trace d'acide gras suffit à produire cette émulsion, en donnant lieu à la formation d'un savon alcalin par sa combinaison avec la solution diluée de soude, il ne faut pas oublier que la mise en liberté de ces acides gras, en dehors de toute action lipasique, est extrêmement facile à obtenir en présence de l'air et à chaud, pour des graisses telles que l'huile d'olive employée dans ce cas.

Quoi qu'il en soit, il était intéressant de reprendre l'étude de la lipase dans le liquide amniotique, à l'aide d'une méthode de recherches plus précise, telle que celle dont nous avons déjà parlé précédemment et qui a été déterminée par Han-

riot et Camus[1]. Leur procédé est d'ailleurs couramment employé maintenant pour ce genre de recherches et les résultats expérimentaux concernant la lipase sont toujours exprimés, du moins dans les travaux français, à l'aide des unités qu'ont indiquées les auteurs précités.

Conformément à cette méthode, nous avons opéré en mélangeant à 10 centimètres cubes d'une solution aqueuse fraîche de monobutyrine[2] à 1 p. 100, un ou plusieurs centimètres cubes de liquide amniotique. On neutralisait ensuite exactement après addition de 2 gouttes de solution alcoolique de phtaléine du phénol. Puis le tout était mis à l'étuve à 37°, pendant des temps variables. La durée du séjour à l'étuve est indiquée dans chacune de nos observations; elle a varié de 20 minutes à 20 heures.

Nous faisions toujours une expérience témoin, avec un mélange semblable de monobutyrine à 1 p. 100 et de liquide amniotique préalablement porté à l'ébullition.

Après chaque expérience, l'acidité produite dans le mélange était neutralisée par une solution de $CO^3 Na^2$ pur et desséché, à 2^{gr}, 12 par litre, en opérant avec une burette donnant 20 gouttes au centimètre cube. Le nombre de gouttes nécessaire à la neutralisation donnait le pouvoir lipasique (PL) correspondant au nombre de centimètres cubes de liquide amniotique employés et pour le temps indiqué.

Nous arrêtions toujours notre neutralisation dès l'apparition de la moindre teinte rosée.

Le liquide amniotique a été prélevé, dans la plupart des cas, au moment où, la dilatation du col étant complète, on rompait artificiellement les membranes : il était recueilli directement et aussi aseptiquement que possible, dans une éprouvette stérilisée. Dans quatre cas, il a été collecté dans les instants qui ont suivi immédiatement la rupture spontanée des membranes.

On a toujours eu soin d'éviter le mélange de sang avec le liquide amniotique. Plusieurs fois, on a ajouté quelques

1. HANRIOT et CAMUS. *Soc. de Biol.*, 1897.
2. Nous avons employé de la monobutyrine provenant de la maison Poulenc.

gouttes de chloroforme au liquide recueilli, pour se mettre plus à l'abri des causes d'erreur pouvant provenir d'une contamination microbienne accidentelle.

Observation I. — Mme G..., 26 ans. IIIpare. Réglée à 18 ans. A eu deux accouchements antérieurs normaux. Dernières règles du 25 au 30 août 1902. Grossesse normale. Entre en travail le 10 juin 1903, à 5 heures du soir. Présentation du sommet engagé en OIGA. A 7 h. 1/4 du soir, dilatation complète. Rupture des membranes. A 8 heures, expulsion d'une fille pesant 3 300 grammes. Placenta : 500 grammes. Cordon : 50 centimètres. Suites de couches normales.

		Après 20'	1 heure	15 heures
Liquide amniotique	1 cc. PL =	0—1	0—1	1
—	2 cc. »	0—1	0—1	1
—	3 cc. »	0—1	0—1	1
Liquide amniotique bouilli. . (Témoin.)	1 cc. »	0—1	0—1	1

Obs. II. — Mlle G..., 23 ans. Ipare. Réglée à 13 ans, très irrégulièrement. Ignore quand elle a eu ses dernières règles. Grossesse à évolution normale. Entre en travail le 15 juin 1903, à 5 heures du soir. Présentation du sommet engagé en OIGA. Dilatation complète le 16 juin à midi. Rupture des membranes. A midi 45, expulsion d'un garçon de 2 500 grammes. Placenta : 356 grammes. Cordon : 50 centimètres. Suites de couches normales.

		Après 20'	Après 20 heures
Liquide amniotique	1 cc. PL =	1—2	2
—	2 cc. »	2	3
Liquide amniotique bouilli. » (Témoin.)	1 cc. »	0—1	1—2

Obs. III. — Mme D..., 38 ans. IVpare. Réglée à 12 ans. Antécédents *syphilitiques* probables (cicatrice sur la grande lèvre gauche). A eu antérieurement une grossesse normale à terme, 2 fausses couches. A eu ses dernières règles du 26 septembre au 2 octobre 1902. Grossesse normale. Entre en travail le 8 juillet 1903, à 6 heures du matin. Présentation du sommet engagé en OIDP. A 5 heures du soir, dilatation complète. Rupture des membranes. A 5 h. 45, expulsion d'une fille pesant 3 500 grammes. Placenta : 600 grammes. Cordon : 65 centimètres. Suites de couches normales.

		Après 20'	Après 12 heures
Liquide amniotique	1 cc. PL =	0—1	1—2
—	2 cc. »	0—1	1
—	3 cc. »	2	2—3
Liquide amniotique bouilli. . (Témoin.)	1 cc. »	0—1	1

Obs. IV. — Mlle G..., 24 ans. Ipare. Ignore à quel âge a été réglée.

A eu ses dernières règles au début de septembre 1902. Grossesse marquée par des *hémoptysies* (expiration prolongée au sommet gauche) et par une *albuminurie* légère dans les derniers jours. Entre en travail le 9 juillet 1903, à 5 heures du matin. Présentation du sommet engagé en OIGA. Dilatation complète à midi. Rupture des membranes. A 1 h. 1/2, expulsion d'un fœtus de 4 500 grammes. Placenta : 700 grammes. Hémorrhagie de la délivrance. Suites normales.

		Après 20′	Après 1 heure
Liquide amniotique	1 cc. PL =	0—1	1
—	2 cc. »	1—2	1—2
Liquide amniotique bouilli. . (Témoin.)	1 cc. »	0—1	1

Obs. V. — Mme G..., 22 ans. IIpare. Réglée à 13 ans. Première grossesse normale. A eu ses dernières règles du 17 au 27 septembre 1902. Grossesse normale. Entre en travail le 9 juillet 1903, à 11 heures du soir. Présentation du sommet engagé en OIGA. Dilatation complète le 10 juillet, à 7 h. 1/2 du matin. Rupture des membranes. A 8 heures, expulsion d'un garçon de 3 600 grammes. Placenta : 550 grammes. Cordon : 90 centimètres. Suites de couches normales.

		Après 20′	Après 1 heure
Liquide amniotique	1 cc. PL =	1	1
—	2 cc. »	1	1
Liquide amniotique bouilli. . (Témoin.)	1 cc. »	1	1

Obs. VI. — Mme J..., 34 ans. IIIpare. Réglée à 15 ans. A eu la fièvre typhoïde à 16 ans. Deux grossesses antérieures normales. A eu ses dernières règles du 5 au 10 octobre 1902. Grossesse à évolution normale. Entre en travail le 12 juillet 1903, à 9 heures du matin. Présentation du sommet engagé en OIGA. Dilatation complète à 7 h. 1/2 du soir. Rupture des membranes. Expulsion d'un garçon de 2 900 grammes. Placenta : 500 grammes. Cordon : 70 centimètres. Suites de couches normales.

		Après 20′	1 heure	16 heures
Liquide amniotique	1 cc. PL =	0—1	1	2—3
»	2 cc. »	0—1	1	3—4
Liquide amniotique bouilli. . (Témoin.)	1 cc. »	0—1	1	2

Obs. VII. — Mme Ch..., 39 ans. IVpare. Réglée à 13 ans. Trois grossesses antérieures normales. Dernières règles le 21 octobre 1902. Grossesse à évolution normale. Entre en travail le 23 juillet 1903, à 5 heures du matin. Présentation du sommet engagé en OIGA. Dilatation complète à 8 h. 45. Rupture des membranes. A 9 heures, expulsion d'une fille de 2 955 grammes. Placenta : 450 grammes. Cordon : 75 centimètres. Suites de couches normales.

		Après 20′	Après 17 heures
Liquide amniotique	1 cc. PL =	1—2	4
—	2 cc. »	2	6
Liquide amniotique bouilli. . (Témoin.)	1 cc. »	1	2—3

OBS. VIII. — Mme H..., 32 ans. VIpare. Réglée à 13 ans régulièrement. Est sujette aux *bronchites* et aux *hémoptysies* (présente un *rétrécissement de l'artère pulmonaire*). Cinq grossesses antérieures normales. A eu ses dernières règles le 2 octobre 1902. Grossesse normale. Entre en travail le 28 juillet 1903, à 9 heures du matin. Présentation du sommet engagé en OIGA. Dilatation complète à 10 h. 45. Rupture des membranes. A 11 h. 45, expulsion d'une fille pesant 3 600 grammes. Placenta : 640 grammes. Cordon : 75 centimètres. Suites de couches normales.

		Après 20′	Après 1 heure
Liquide amniotique	1 cc. PL =	1	1
—	2 cc. »	1	1
Liquide amniotique bouilli. . (Témoin.)	1 cc.	1	1

OBS. IX. — Mlle M. V..., 23 ans. IIpare. Réglée à 12 ans régulièrement. Une grossesse antérieure normale. Dernières règles du 24 au 28 octobre 1902. La malade est sujette aux *bronchites* (matité dans la région sous-claviculaire gauche; respiration rude et prolongée). Entre en travail le 27 juillet, à 2 heures du soir. Présentation du sommet engagé en OIGA. Dilatation complète le 28 juillet, à 3 heures du soir. Rupture de la poche des eaux. A 3 h. 1/2, expulsion d'une fille pesant 3 000 grammes. Placenta : 400 grammes. Cordon : 80 centimètres. Suites de couches normales.

		Après 20′	Après 1 heure
Liquide amniotique	1 cc. PL =	1	1
—	2 cc. »	»	1
Liquide amniotique bouilli. . (Témoin.)	1 cc. »	1	1

OBS. X. — Mlle L..., 16 ans. Ipare. Réglée à 14 ans régulièrement. Dernières règles du 25 au 29 octobre 1902. Pas d'incident au cours de la grossesse. Entre en travail le 30 juillet 1903, à 1 heure après-midi. Tête engagée en OIGA. Le 31 juillet à 5 heures du matin, dilatation complète. Rupture des membranes. A 6 heures, expulsion d'un garçon pesant 2 800 grammes. Placenta : 390 grammes. Cordon : 70 centimètres. Suites de couches normales.

		Après 20′	Après 14 heures
Liquide amniotique	1 cc. PL =	1	3
—	2 cc. »	1—2	4
Liquide amniotique bouilli. . (Témoin.)	1 cc. »	0—1	1—2

En somme, toutes les observations ci-dessus concernent des femmes ayant présenté une grossesse menée à bon terme, un accouchement normal et des suites de couches sans incidents.

Les seules particularités à relever sont : une syphilis ancienne, qui ne s'est traduite par aucune manifestation au moment où nous avons observé la parturiente (Obs. III). L'observation VIII mentionne un rétrécissement de l'artère pulmonaire, accompagné peut-être de tuberculose pulmonaire, mais qui n'a pas troublé l'évolution de la grossesse. Enfin, les femmes qui font l'objet des observations VIII et IX avaient des signes nets d'induration bacillaire du sommet de l'un des poumons ; cependant, leur tuberculose, d'allure torpide, et peut-être enrayée, n'a donné lieu, pendant le séjour des parturientes à la Maternité, à aucun symptôme manifeste.

Ajoutons que ces divers facteurs n'ont nullement influé sur la composition du liquide amniotique, relativement à leur teneur en lipase, puisque sur les dix échantillons que nous avons étudiés, deux seulement (Obs. VII et X) ont montré des traces de lipase.

On peut donc conclure, d'après nos recherches personnelles, comme d'après celles de Bondi, que la lipase existe d'une façon très inconstante dans le liquide amniotique; nos chiffres, même, semblent indiquer qu'on ne l'y trouve qu'exceptionnellement et encore, à l'état de traces, à peine dosables, lorsque la réaction du liquide est positive vis-à-vis de la monobutyrine.

A ce point de vue, le liquide amniotique serait à rapprocher de l'urine, qui ne renferme, elle aussi, que peu ou pas de lipase.

Nos expériences sont encore trop peu nombreuses pour qu'on puisse en tirer des conclusions générales.

Il serait cependant intéressant de connaître l'origine du ferment. Vient-il de l'urine du fœtus, ou du sang fœtal ou maternel ? Ce sont là des questions que Bondi s'était déjà posées, à propos de la diastase et de la pepsine et auxquelles nous l'avons vu répondre en adoptant l'origine aux dépens

du sang de la mère. S'appuyant sur des recherches de Bial[1] et sur quelques observations personnelles, il n'avait en effet retrouvé les enzymes en question ni dans l'urine des nouveau-nés, ni dans le sang fœtal.

En ce qui concerne la lipase, cet argument n'aurait plus la même valeur. Il est probable que l'urine du nouveau-né, non plus que celle de l'adulte, ne contient de lipase ; quant au sérum sanguin du fœtus, des recherches précises de Hanriot et Clerc[2] ont montré qu'il renfermait le ferment lipolytique dès le sixième mois de la vie intra-utérine et que la quantité de celui-ci allait en augmentant jusqu'à la naissance. Il va sans dire qu'il est toujours présent en quantité notable dans le sang maternel.

La très faible teneur du liquide amniotique en lipase nous dispensera de nous livrer à des hypothèses concernant le rôle possible de ce ferment vis-à-vis du fœtus. Est-ce un simple produit de transsudation, ou bien aurait-il une part, si faible soit-elle, dans les actes nutritifs du fœtus, qui, on le sait, déglutit de grandes quantités de liquide amniotique ? Ce sont là autant de questions que nous laisserons sans réponse. Le rôle de la diastase et de la pepsine intra-amniotiques n'a d'ailleurs pas été mieux défini et, pour notre part, nous serions plutôt enclins à ne voir, dans ces divers ferments du liquide de l'amnios, que de simples produits de transsudation, le sang maternel, avec toutes ses enzymes, devant suffire largement à fournir au fœtus les matériaux diastasiques nécessaires pour mener à bien son évolution intra-utérine.

1. Bial, *Pflüger's Archiv*, Bd. LIII, p. 156.
2. Hanriot et Clerc. *Soc. de Biol.*, 1901.

V

SUR LE CYLINDROME DE LA PEAU

PAR

Le Dr S. NICOLAU (de Bucarest).

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE PARIS)

(PLANCHE XII)

Parmi les tumeurs de la peau, le cylindrome est une des plus rares. C'est peut-être là une des raisons pour lesquelles on a tant discuté sur la signification précise de ce mot, et sur la véritable nature des tumeurs auxquelles il devrait être réservé.

Le nom de *cylindrome* a été créé par Billroth (1856), pour désigner une tumeur qu'il considérait comme étant de nature glandulaire, tumeur formée par des cylindres cellulaires plus ou moins ramifiés et anastomosés, constituant des alvéoles au milieu desquels existent des masses, tantôt complètement hyalines, tantôt finement granuleuses.

Il remarque, avec beaucoup de justesse, que ces masses ne sont que des travées de tissu conjonctif, ayant subi la transformation hyaline, pénétrant et se ramifiant à l'intérieur des proliférations cellulaires.

Des tumeurs présentant ces caractères, ou s'en rapprochant beaucoup, avaient déjà été vues par d'autres histologistes, mais décrites sous des noms différents, ce qui n'a pas peu contribué à maintenir la confusion sur leur véritable nature. Ainsi Henle les a décrites sous le nom de *syphonomes ;* Robin sous celui de *tumeurs hétéradéniques à corps*

oviformes ; Fœrster sous celui de *cancroïdes muqueux;* Friedreich, *sarcomes à tuyaux;* Tommassi, *cancers à tuyaux;* Boettcher, *chondromes muqueux prolifères;* Kocher-Czerny, *myxo-sarcomes ;* Birch-Hirschfeld, *angiomes muqueux prolifères;* Kolaczek, *angio-sarcomes*, etc.

Non seulement des cas isolés, correspondant à la description du cylindrome, ont été publiés sous des noms divers, mais des récidives d'une même tumeur ont été successivement décrites, sous des dénominations variées, par les différents auteurs qui les ont examinées, suivant les idées que chacun se faisait de leur nature respective. A ce point de vue, la tumeur même qui a servi à Billroth pour créer et définir le cylindrome, a une histoire particulièrement intéressante : cette tumeur avait été considérée comme un carcinome par J. Müller, qui en pratiqua le premier examen histologique. La première récidive fut examinée par Busch et par Meckel. Busch diagnostiqua un sarcome à tubes hyalins, tandis que pour Meckel la tumeur était de nature cartilagineuse. Ce sont les dernières récidives que Billroth examina; il les considéra comme des épithéliomas de nature spéciale, et proposa de les désigner par le nom de cylindromes.

Le travail le plus complet et le plus documenté qui ait paru depuis, sur la question, est dù à Malassez. Dans un remarquable mémoire publié en 1883, cet auteur donne une minutieuse description histologique de deux nouveaux cas de cylindrome. Après avoir passé en revue et soumis à une rigoureuse analyse tous les cas publiés avant lui, et ayant trait à des tumeurs semblables, il s'efforce d'introduire un peu d'ordre dans la confusion qui régnait sur cette question.

Il donne une définition précise du cylindrome, et estime que ce nom doit être réservé seulement aux néoplasies identiques à la tumeur pour laquelle il a été créé (à savoir la récidive du cas de Busch, examinée par Billroth).

D'après Malassez le cylindrome type est constitué : « *a*) par un stroma conjonctif fibreux, avec ou sans transformation hyaline ; *b*) par des amas cellulaires de formes variées : cylindres plus ou moins ramifiés et anastomosés, masses alvéolaires au milieu desquelles se voient souvent des tra-

vées conjonctives qui, parties des parois, se ramifient et se subdivisent à l'intérieur de ces masses; *c*) et, c'est là ce qui le caractérise tout spécialement, on trouve à l'intérieur de ces masses cellulaires des productions transparentes de formes variées : cylindres, réseaux, massues, boules, qui tantôt sont complètement hyalines, ou très finement granuleuses, tantôt fibrillaires et soutiennent des cellules rondes, des cellules étoilées et parfois des vaisseaux. »

La nature épithéliale d'une telle tumeur est certaine pour lui, mais il fait des réserves en ce qui concerne son point de départ. « Il ne paraît pas vraisemblable, dit-il, que le point de départ soit l'épithélium cutané ou muqueux, parce qu'elle semble avoir siégé au début en plein tissu sous-cutané ou sous-muqueux; une origine glandulaire serait plus admissible. »

Tel est dans la conception de Malassez le vrai cylindrome. Il attache une importance spéciale à l'envahissement des masses cellulaires par le tissu myxomateux, et tout en conservant le nom de cylindrome, créé par Billroth, il lui rattache une sous-dénomination plus explicative, celle d'*épithélioma alvéolaire avec envahissement myxomateux.*

Il refuse le nom de cylindromes à tous les cas publiés sous ce titre, mais qui ne répondent pas à la définition donnée. Ces cas pourraient être ramenés à deux types principaux : un premier groupe comprendrait ceux qui, se rapprochant le plus du cylindrome vrai, sont constitués par des amas cellulaires siégeant au milieu d'un stroma myxomateux, mais à l'intérieur de ces amas il n'existe aucune formation hyaline caractéristique (tels les cas de Butlin et Friedlænder); ce sont pour Malassez des épithéliomas à stroma muqueux.

Une seconde catégorie comprend les cas constitués par des amas cellulaires présentant des cavités à leur intérieur, cavités qui sont soit de simples formations kystiques, soit le résultat d'une dégénérescence et d'une fonte cellulaire; en tout cas, ces cavités ne sont pas remplies par des végétations (tel le cas de Lucke). Malassez les considère comme des épithéliomas microkystiques ou bien comme des épithé-

liomas avec dégénérescence colloïde, ou muqueuse des cellules.

Les idées de Billroth et de Malassez ne rallièrent pas les suffrages de tous les histologistes. Longtemps, et surtout en Allemagne, on continua à avoir les opinions les plus différentes sur la nature de cette tumeur.

Pour Klebs, Marchand, Van Duyse, Volkmann, etc., les cylindromes sont des tumeurs de nature endothéliale, des endothéliomes. Klebs proposa même de remplacer le terme de cylindrome par celui d'endothéliome hyalogène, qui définissait mieux sa manière de voir.

Pour d'autres (Thomas, Delbet), le cylindrome n'est pas un type de tumeur défini, ce n'est qu'une modalité évolutive, une transformation myxomateuse du tissu conjonctif, pouvant se rencontrer par conséquent dans des tumeurs de natures différentes, épithéliomas ou sarcomes.

Spiegler, dans un travail récent (1899), étudie 3 cas de tumeurs multiples du cuir chevelu, qu'il interprète comme des endothéliomes. Mais après avoir lu la description microscopique qu'il en donne, et examiné avec attention les planches qui accompagnent son travail, on ne peut s'empêcher de conclure que ces tumeurs sont des épithéliomes, correspondant tout à fait au cylindrome, dans la conception la plus stricte de Malassez. Ce sont des tumeurs composées de boyaux cylindriques ou d'amas cellulaires, entourés d'un liséré homogène, amorphe, se colorant en rose pâle par l'éosine, et en jaune par l'acide picrique; dans le stroma on voyait parfois de petits blocs d'une substance homogène analogue.

Pour soutenir leur origine endothéliale, l'auteur insiste sur les rapports des amas néoplasiques avec les vaisseaux. Mais autant qu'on peut en juger d'après les dessins, ces relations ne sont que des rapports de voisinage, de contiguïté et nullement de continuité. Et d'ailleurs, Dubreuilh (cité par Dalous), qui a eu l'occasion de voir les coupes de Spiegler, affirme que les amas cellulaires présentent un rapport certain de continuité avec l'épithélium de revêtement. Par conséquent leur origine épithéliale ne laisse plus aucun doute.

En France, l'accord est fait sur la nature de ces tumeurs. Tous les auteurs (Darier, Brault, *in* Cornil et Ranvier) se rattachent à l'ancienne opinion de Malassez.

Dalous publie, dans les *Annales de Dermatologie* (1902), un cas très intéressant de cylindrome de la peau et se prononce aussi pour sa nature épithéliale.

Enfin Dubreuilh et Auché, à propos d'un cas de tumeurs multiples du cuir chevelu, réunirent sous le titre d'*épithéliomes bénins multiples du cuir chevelu*, tous les cas analogues publiés avant eux. Il est difficile de se prononcer sur la nature de tous les cas qu'ils réunissent sous cette rubrique, la plupart des descriptions étant trop sommaires et beaucoup de points importants étant passés sous silence.

Mais en ce qui concerne les cas de Barlow, Spiegler[1], Mulert et surtout celui de Dubreuilh et Auché qui donnent des examens microscopiques très complets, permettant de se faire une idée nette sur la nature des tumeurs, nous croyons qu'ils doivent être considérés comme des vrais cylindromes. La description qu'ils en donnent correspond, en effet, de tous points à la définition que Malassez a donnée de cette tumeur.

Nous ne voyons pas la raison qui a déterminé M. Dubreuilh à réunir ces cas sous un nom spécial. Il est vrai qu'au point de vue clinique, ces tumeurs, par leur multiplicité, leur aspect et leur localisation particulière au cuir chevelu, présententent un certain cachet spécial. Mais ce ne sont là que des caractères de second ordre, et en tout cas insuffisants pour justifier la création d'une catégorie particulière de tumeurs. Au point de vue histologique ce sont des cylindromes. Et d'ailleurs, même au point de vue clinique, on ne doit pas invoquer cette localisation au cuir chevelu, pour en faire un signe distinctif, car on sait que la peau de la tête et des régions voisines constitue justement la localisation presque exclusive du cylindrome (sauf le cas de Lucke se rapportant à une tumeur du bord cubital du cinquième métacarpien).

Après ce court aperçu sur l'historique et l'état actuel

1. Sur le cas de Spiegler nous avons déja exposé plus haut notre opinion.

de la question, nous donnerons l'observation de notre cas et son examen histologique, les accompagnant des réflexions que cette étude nous suggère.

Observation. — X..., cultivateur, âgé de 42 ans, se présente à l'hôpital Saint-Louis, dans le service de M. le Dr Danlos, pour une petite tumeur, siégeant à la partie postérieure et inférieure du cou, au niveau des 6e et 7e vertèbres cervicales.

D'après les dires du malade, la tumeur aurait débuté il y a 3 ans et demi par un tout petit nodule, qui se serait agrandi peu à peu. Actuellement, on voit une tumeur unique, étalée, plate ou plutôt légèrement déprimée au centre, mais formant néanmoins un léger relief à la surface de la peau. Cette tumeur a la dimension d'une pièce de 5 francs et présente un contour assez régulièrement circulaire, bordé par un bourrelet qui la limite nettement.

La peau qui la recouvre est de nuance rosée, très mince, luisante, comme atrophiée, peu mobile sur le plan sous-jacent, légèrement squameuse au centre, mais sans aucune trace d'ulcération ou de cicatrice. Par transparence, on voit à la surface de la tumeur de nombreux vaisseaux dilatés, de calibres différents. A la palpation, la tumeur est de consistance molle, presque gélatineuse, mais sans donner la sensation de pseudo-fluctuation. Elle est absolument indolente et ne donne lieu à aucun symptôme subjectif. Les ganglions tributaires de la région ne sont pas pris. L'état général du malade est bon. Dans aucun autre endroit du corps, il n'existe d'autres tumeurs ou des affections de la peau présentant un certain rapport avec le développement des tumeurs, telles que verrues, nævi, etc.

Le malade ne peut pas nous dire si dans sa famille il y a eu d'autres personnes atteintes d'affections semblables.

La tumeur a été enlevée en totalité, au bistouri, par M. Danlos, qui a bien voulu nous en confier l'examen anatomo-pathologique. Nous lui en exprimons ici nos plus vifs remerciements. Les suites opératoires ont été des plus simples, la plaie s'est réunie par première intention, et au moment où le malade quitta l'hôpital, elle était complètement cicatrisée.

Examen anatomo-pathologique. — La tumeur a été coupée en plusieurs tranches parallèles et fixée dans les liquides suivants : alcool à 80°, sublimé acétique, Müller-formol et liqueur de Flemming. Elle a été incluse à la paraffine, et débitée presque dans sa totalité en coupes en série.

Pour donner une idée d'ensemble de la tumeur et de l'agencement général des masses néoplasiques, nous commencerons par décrire l'aspect des coupes vues à un faible grossissement, pour revenir ensuite avec plus de détails sur leur structure intime.

Sur des coupes passant par le milieu de la tumeur, là où elle a

acquis son maximum de développement et le plus de caractères, nous constatons que l'épiderme qui recouvre les masses néoplasiques est très mince et que les cônes interpapillaires ayant disparu, il se présente sous la forme d'une bande mince et plate, mais sans aucune solution de continuité. Il n'y a que sur les bords de la tumeur qu'il conserve son épaisseur presque normale et présente encore la disposition papillaire.

De la partie profonde de l'épiderme partent des cylindres cellulaires, d'épaisseurs différentes, généralement composés d'une ou deux rangées de cellules, pénétrant dans le derme et le tissu conjonctif souscutané à des profondeurs variables.

Comme la plupart des cylindres cellulaires n'ont pas une direction verticale et comme d'autre part leur obliquité présente des angles différents, il résulte que sur la coupe optique, leur aspect n'est pas toujours le même. Ceux qui sont coupés suivant leur axe se présentent sous l'aspect de boyaux cellulaires, tandis que ceux qui sont coupés perpendiculairement à leur direction, ou plus ou moins obliquement, apparaissent comme des masses parfaitement rondes ou elliptiques. C'est ce dernier aspect qui prédomine, de sorte qu'on voit immédiatement au-dessous de l'épiderme un nombre considérable d'amas cellulaires, arrondis, à limites très nettes et séparés les uns des autres par de minces travées conjonctives. A première vue, on dirait un grand nombre de tubes sudoripares coupés transversalement, ou bien la coupe d'une glande ou d'une formation adénomateuse quelconque (pl. XII, fig. 1). Mais sur les coupes en série, on peut suivre ces cylindres cellulaires sur tout leur parcours, on peut reconstituer pour ainsi dire idéalement leur trajet, et surprendre leur connexion avec l'épiderme.

La plupart des boyaux cellulaires conservent sur tout leur trajet la forme de cylindres parfaits, ainsi que leur indépendance, et se présentent sur les coupes sous les aspects que nous venons de décrire. Un grand nombre pourtant, à une certaine distance de l'épiderme, s'anastomosent avec des boyaux voisins, pour constituer une sorte de réseau cellulaire, d'aspect trabéculaire, dans les mailles duquel se trouve emprisonné du tissu conjonctif, qui dans quelques endroits présente un aspect uniforme et homogène. Nous reviendrons plus loin avec plus de détails sur toutes ces particularités.

Enfin, d'autres cylindres, en un point quelconque de leur trajet et surtout à leur extrémité, subissent une sorte de multiplication plus active des cellules, ce qui modifie en cet endroit leur forme cylindrique primitive, et les transforme en de grosses masses cellulaires d'aspect variable.

Comme la plupart de ces masses cellulaires, presque immédiatement après leur point de départ, quittent le plan de la section, leurs rapports et leurs connexions avec les cylindres cellulaires descendant

de l'épithélium de revêtement, ne sont pas toujours aisés à surprendre, sur une coupe quelconque. Cette particularité ne peut être mise en évidence que par l'examen d'une série de coupes.

Sur une coupe donnée, ce qu'on voit, ce sont des masses cellulaires isolées, plongées au milieu du tissu conjonctif. Les plus petits des amas sont à peine constitués par la réunion de 30 à 40 cellules, tandis que les plus gros atteignent des proportions vraiment considérables, et sont visibles même à l'œil nu. Les amas de cette dernière dimension ne sont pas nombreux; sur une coupe, on en compte deux ou trois. Ce sont ceux de volume moyen qui prédominent. Leur forme est tantôt ronde, tantôt elliptique, polygonale ou triangulaire à angles très émoussés, etc.

Quels que soient la forme et le volume des amas, leur limite de séparation d'avec le tissu conjonctif environnant est nettement tranchée. Cette dernière particularité, ainsi que le rapport de continuité de ces masses cellulaires avec l'épiderme montrent que la néoplasie augmente de volume par prolifération cellulaire locale, grandit pour ainsi dire par continuité, et n'a aucune tendance à infiltrer d'une manière diffuse le tissu conjonctif et les espaces lymphatiques. Ce manque de tendance à la prolifération aberrante cadre bien avec la bénignité de cette tumeur.

Les amas de petite dimension, généralement pleins, se présentent sous l'aspect d'une masse cellulaire continue. Mais dès qu'ils atteignent un certain volume, ils commencent à présenter à leur intérieur des sortes de cavités et d'espaces alvéolaires de dimensions variables, sur l'étude desquels nous reviendrons plus loin.

Tels sont rapidement esquissés les aspects sous lesquels se présentent, à un examen sommaire et à un faible grossissement, les proliférations néoplasiques.

Le moment est venu de pénétrer plus avant dans l'intimité et dans les détails de ces divers processus, en les étudiant à un plus fort grossissement. A ce point de vue, nous envisagerons les masses cellulaires qui constituent, à proprement parler, la tumeur; le stroma conjonctif environnant, et finalement les rapports qui existent entre le néoplasme et ce même stroma.

Nous avons établi, dans l'étude qui précède, qu'il existe un rapport de continuité certain entre les masses cellulaires et l'épiderme; les coupes en série ne laissent aucun doute à cet égard. Elles nous montrent en même temps que la néoplasie prend naissance en six ou sept points différents de

l'épiderme, sur des aires plus ou moins larges, mais qui restent indépendantes.

Il est intéressant d'étudier les modifications que les différentes couches de l'épiderme présentent au niveau de ces points d'attache.

L'amincissement de l'épiderme, que nous avons noté en passant, est dû à une atrophie et une disparition presque complète de la couche de Malpighi. Cette dernière est à peine représentée par une ou deux rangées de cellules déformées et aplaties, et se continue directement avec la couche cornée qui est très épaissie. Le processus de kératinisation est troublé, il répond au type dit « parakératose », c'est-à-dire disparition de la couche granuleuse et conservation des noyaux des cellules de la couche cornée. Par places l'adhérence de celle-ci à la couche de Malpighi est affaiblie, elle s'en détache sur une étendue plus ou moins grande et se plisse.

La couche basale prend la part la plus importante dans le développement de la tumeur. Les formations cylindriques ou boyaux composés d'une ou deux rangées de cellules paraissent être dues uniquement à la prolifération des cellules de cette couche, qui s'enfoncent sous la forme d'un petit bourgeon cylindrique dans le derme.

A quelque distance des points d'insertion de la tumeur, l'épiderme reprend son aspect normal.

En quelques endroits cependant, au voisinage de ces points d'attache, on voit, dans la partie profonde de l'épiderme, de petites cavités de formes très irrégulières, produites par une sorte de fissuration entre la couche basale et celle de Malpighi et par la désintégration des cellules de cette dernière couche. Ce phénomène nous le signalons en passant, parce qu'il nous semble avoir une étroite parenté avec les modifications semblables qui se produisent, à un plus haut degré, dans les formations néoplasiques profondes.

Nous avons dit que la plus grande partie de la tumeur est composée de *cylindres cellulaires*, souvent anastomosés et de *gros amas*. L'étude de ces derniers ne se prête pas rigoureusement à une description d'ensemble, à cause des

variations qu'ils présentent suivant les points considérés.

Les *amas plus petits*, qui sont par conséquent de production plus récente et qu'on observe surtout à la périphérie, dans la zone d'accroissement de la tumeur, se présentent sous l'aspect de masses pleines, plus ou moins arrondies, composées exclusivement d'éléments cellulaires. Ces amas sont bordés à la périphérie par une couche de cellules cylindriques, constituant une sorte de palissade continue, et reposant sur une membrane basale très nette, ce qui rappelle tout à fait l'aspect et la disposition des cellules basales de l'épiderme et des formations glandulaires. Leur noyau elliptique, gros, vésiculeux, très riche en chromatine, à un ou deux nucléoles, occupe une grande partie du corps cellulaire. Le protoplasma étant très mince sur les côtés, et les cellules étant fortement tassées les unes contre les autres, les noyaux paraissent très rapprochés, et on ne distingue pas les limites intercellulaires.

Les cellules des couches suivantes ne présentent plus ni la même forme, ni les mêmes dispositions : elles sont polygonales ou irrégulières, de forme quelconque et ne constituent pas des couches concentriques, leur stratification étant dérangée par la pression réciproque. Les noyaux en sont plus petits, le protoplasma plus abondant et le corps cellulaire mieux délimité. Ce dernier détail, moins net sur les coupes fixées dans le sublimé acétique, à cause du léger gonflement subi par les cellules et les noyaux, du fait du fixateur, devient visible sur les coupes fixées dans l'alcool ou le Müller-formol. On y distingue non seulement les limites des cellules, mais en beaucoup d'endroits on constate l'existence des filaments intercellulaires. Ce dernier détail seul suffirait à démontrer la nature épithéliale de la tumeur.

La plupart des petits amas présentent l'aspect et la disposition que nous venons de décrire. Dans quelques-uns cependant, on voit une ou plusieurs formations qui rappellent jusqu'à un certain point les globes perlés. Mais nous devons remarquer que leur aspect n'est pas tout à fait semblable à celui qu'on rencontre dans les autres variétés d'épithéliomas. Les globes perlés de notre tumeur sont constitués par deux,

trois ou plusieurs couches de cellules très aplaties, à noyau presque linéaire, bien coloré, cellules disposées concentriquement autour d'un corpuscule parfaitement rond, homogène, unique ou divisé en deux ou trois segments, et donnant les réactions colorantes de la kératine (pl. XII, fig. 3). Souvent le corpuscule central manque, et alors les globes sont représentés uniquement par un peloton de cellules concentriques. Dans les cellules il n'existe aucune trace de grains d'éléidine. Puis elles ne présentent pas cet état œdémateux clair du protoplasma et ce réseau qu'on a l'habitude de voir dans les vrais globes épidermiques.

Les *amas cellulaires plus volumineux*, et par conséquent plus âgés, ne se présentent plus comme des masses pleines, composées uniquement de cellules, mais ils sont creusés de *cavités*, qui leur donnent un aspect tout à fait spécial et frappant. Ces amas à cavités, tout comme les amas pleins, sont bordés à la périphérie par une rangée de cellules cylindriques, implantées perpendiculairement sur une membrane basale, autour de laquelle il existe une condensation du tissu conjonctif, composé de fibrilles extrêmement fines, et constituant un liséré très net. En quelques endroits, ce liséré prend l'aspect d'une bande uniforme, homogène, qui s'insinue dans les échancrures et les sinuosités que décrit en certains points le contour des amas.

La forme, le nombre et le volume des cavités que montre chaque amas cellulaire sont des plus variables. Rarement uniques, le plus souvent multiples, ces cavités donnent à l'amas l'aspect d'un réseau à mailles très irrégulières, ovalaires, elliptiques, piriformes, triangulaires, à angles arrondis, etc. (pl. XII, fig. 2).

Les cavités sont séparées par des cloisons d'épaisseurs différentes, composées d'une seule ou de plusieurs rangées de cellules, à noyau volumineux, elliptique, riche en chromatine. Ces cellules ne sont pas situées les unes à côté des autres suivant un plan régulier, comme, par exemple, les cellules qui limitent la lumière d'un tube ou d'une cavité glandulaire ; elles sont disposées tantôt parallèlement à la circonférence des cavités, tantôt d'une manière perpendicu-

laire ou plus ou moins oblique. De plus, le contour des alvéoles n'est pas nettement arrêté, il est plus ou moins déchiqueté, à cause d'un processus de désagrégation cellulaire, qui se passe au niveau des cloisons; on y voit toujours un certain nombre de cellules, qui ayant perdu tout contact avec leurs voisines ou étant à peine retenues par quelques minces prolongements protoplasmiques, sont prêtes à se détacher et à tomber dans la lumière des cavités. En effet, dans la plupart des alvéoles, en dehors des cellules en train de se désagréger, on voit un nombre, quelquefois assez notable, de cellules à noyau peu coloré et fragmenté, et à protoplasma dégénéré, cellules occupant la lumière des cavités et emprisonnées au milieu d'une substance finement grenue. Parmi ces cellules détachées, il en existe quelques-unes qui gardent encore assez bien leurs caractères structuraux.

C'est grâce à ce processus d'émiettement qui se passe du côté des bords, que se fait l'agrandissement des cavités. En quelques endroits les cavités deviennent très voisines, se touchent presque par leurs bords, et ne sont séparées que par une mince cloison cellulaire. D'autres fois ces cloisons deviennent extrêmement minces, n'étant représentées que par des prolongements protoplasmiques de deux cellules très éloignées. Enfin, elles peuvent disparaître complètement, ce qui a pour résultat de faire communiquer deux ou plusieurs cavités voisines (pl. XII, fig. 2).

Quels sont l'origine et le mode de formation de ces cavités? L'étude des coupes en séries nous a permis de surprendre ce processus tout à fait à son début, et d'en suivre les différentes phases jusqu'à son complet développement. Cette étude nous a montré que *les cavités sont le résultat d'une dégénérescence cellulaire.*

En un point quelconque d'un amas, les espaces intercellulaires s'élargissent et présentent un aspect spongioïde, comme à la suite d'un œdème interstitiel. Les filaments intercellulaires, que nous avons déjà signalés à propos des amas pleins, deviennent ici tout à fait visibles à cause de la distension, et sont très étirés et amincis. Bientôt ils cèdent,

les cellules perdent contact avec leurs voisines, et de ce fait, se trouve constituée une petite cavité, au milieu de laquelle flottent des cellules isolées ou des groupes composés de plusieurs cellules, présentant un commencement évident de dégénérescence.

La petite cavité, une fois formée, ne cesse pas de s'agrandir par ce même processus de désagrégation cellulaire sur lequel nous avons déjà insisté plus haut. Les cavités qui, au commencement, présentaient un aspect très irrégulier, à mesure qu'elles grandissent, par suite probablement de la pression intérieure, tendent à prendre un contour plus ou moins régulièrement circulaire.

Quelques-uns des amas, en dehors des cavités que nous venons de décrire, nous offrent à considérer d'autres espaces, remplis complètement d'une substance uniforme, qui, par sa manière de se colorer, se détache nettement sur la masse de cellules environnantes.

Ces *blocs homogènes* existent surtout dans les amas qui présentent une disposition trabéculaire. Avant d'entreprendre leur étude nous dirons quelques mots sur le mode de formation et les aspects sous lesquels se présentent ces *masses trabéculaires*.

En plusieurs endroits de la tumeur, les cylindres qui partent de l'épiderme de surface, immédiatement après leur origine, ou à une certaine distance, commencent à se ramifier et en s'anastomosant avec des formations semblables parties des cylindres voisins, constituent de vastes trabécules composés de colonnes, épaisses de deux ou trois rangées de cellules, plus ou moins contournées et se présentant sur les coupes sous des aspects variables, selon leurs orientations différentes.

En quelques endroits les trabécules sont très serrés, et les colonnes cellulaires qui les constituent sont à peine séparées par quelques fibrilles et cellules conjonctives; néanmoins, leur constitution trabéculaire est encore aisément reconnaissable, grâce à ce dernier détail et à la forme cylindrique des cellules de bordure. Mais en d'autres points les trabécules sont tellement rapprochés, qu'ils se touchent,

et les minces travées conjonctives qui les séparaient ont disparu ou sont devenues imperceptibles. Les quelques cellules conjonctives qui persisteraient, noyées dans la masse de cellules épithéliales sont difficilement reconnaissables, d'autant plus que les cellules de bordure ont perdu leur forme cylindrique, modifiées sans doute par la pression réciproque. A regarder ces masses cellulaires, on a, au premier abord, l'impression qu'il s'agit là d'amas pleins, comme ceux que nous avons décrits plus haut. Mais en les examinant avec attention, à l'immersion, on finit par se convaincre de leur constitution trabéculaire. Si les cellules conjonctives ordinaires n'ont pas assez de caractère pour être reconnues, nous constatons (dans les coupes teintes par un colorant basique) la présence d'un nombre assez notable de mastzellen parfaitement reconnaissables, grâce à leurs granulations spécifiques; ces mastzellen sont très aplaties, à extrémités très allongées et filiformes, et s'insinuent entre les groupes des cellules épithéliales, attestant par leur présence l'existence du tissu conjonctif, et par leur orientation la direction des travées disparues.

D'autres fois, enfin, les espaces intertrabéculaires sont assez larges, et sont comblés par un tissu conjonctif qui présente souvent les modifications très importantes et profondes sur lesquelles nous reviendrons tout à l'heure (pl. XII, fig. 3).

Quant à la disposition trabéculaire, disons-le de suite, nous ne pensons pas qu'elle résulte d'une sorte d'envahissement et de pénétration du tissu conjonctif qui aurait refoulé les cellules des amas, ainsi que quelques auteurs le pensent. Ce tissu conjonctif, profondément modifié dans sa constitution, devenu myxomateux, ne présente aucune tendance à l'expansion, et si nous le constatons au milieu des amas, c'est qu'il s'y trouve emprisonné par le fait des proliférations et les anastomoses des trabécules épithéliaux.

Le plus souvent, ce tissu conjonctif emprisonné est représenté par un fin réticulum de fibres conjonctives très minces, écartées les unes des autres comme par suite d'un état œdémateux, et dans les mailles duquel on voit quel-

ques cellules conjonctives à noyau allongé. Il n'est pas rare de constater au milieu de ce réticulum des vaisseaux sanguins et lymphatiques, qui en quelques endroits sont très dilatés, occupent presque la totalité de l'espace intertrabéculaire et se présentent sous l'aspect de lacunes remplies de sang. Ce dernier fait constitue encore une preuve de la faible résistance du tissu conjonctif.

En d'autres endroits, le tissu intertrabéculaire présente une modification encore plus profonde et plus caractéristique. Il a perdu en partie ou en totalité sa structure fibrillaire, il est représenté par des *blocs uniformes, homogènes,* dans lesquels on ne distingue plus aucune structure, à part quelquefois la présence de quelques cellules conjonctives.

Ces *blocs homogènes*, représentant une transformation du tissu conjonctif emprisonné dans les espaces intertrabéculaires, reproduisent exactement la forme et les dimensions de ces espaces, et, par conséquent, ils se présentent, sur la coupe optique, sous des aspects différents suivant leur orientation : bandes homogènes rectilignes ou plus ou moins contournées en forme de S, plus ou moins anastomosées et plexiformes (pl. XII, fig. 3). Ceux qui sont coupés transversalement se présentent sous forme de blocs arrondis, méritant bien le nom de « corps oviformes », donné par Robin en raison de la ressemblance de quelques-uns d'entre eux avec des œufs de parasites. Ces blocs homogènes, complètement entourés de cellules, indépendants en apparence les uns des autres, ont l'air d'être logés dans des cavités creusées en pleine masse cellulaire, mais l'examen des coupes en série nous montre leur continuité avec les autres travées conjonctives intertrabéculaires, et plus loin avec le tissu conjonctif général qui entoure les amas.

Nous signalerons, enfin, une dernière modification que certains blocs homogènes subissent : leur masse commence par devenir moins uniforme, plus fluide, pour prendre finalement dans quelques-uns un aspect tout à fait granuleux. Les espaces qu'ils occupaient se trouvent naturellement, à cette phase, représentés par des cavités, dans lesquelles on

peut voir tous les degrés de cette transformation, la substance homogène persistant encore partiellement sur les bords. Un certain nombre de cavités, qu'on voit au milieu des masses cellulaires, reconnaissent donc ce dernier mode de formation.

Quelle est la nature de cette dégénérescence du tissu conjonctif intertrabéculaire, qui donne une physionomie si particulière à cette tumeur? Pour quelques auteurs (Malassez), il s'agit d'une transformation muqueuse. Pour d'autres, ce serait une dégénérescence hyaline. Il est très difficile, dans l'état actuel de nos connaissances, de se faire une idée précise sur la question.

En effet, les dégénérescences muqueuse, colloïde, hyaline, etc., sont des processus encore mal définis, et ces dénominations s'emploient pour désigner certaines modifications d'aspect et d'affinités tinctoriales des tissus, plutôt que des substances chimiquement définies. Il est probable que ces dégénérescences représentent des modifications ayant entre elles des relations d'étroite parenté, et qu'il doit ainsi exister un certain nombre d'états intermédiaires, qu'il est difficile de classer dans une catégorie bien définie.

Tel est le cas pour la tumeur que nous étudions, où les blocs homogènes donnent en partie les réactions de la mucine, en partie celles du hyalin. Sans nous prononcer sur la nature de cette dégénérescence, nous nous contenterons d'indiquer ses principales réactions tinctoriales. L'éosine la colore en rose uniforme. L'orange en jaune pâle uniforme. La rubine acide en rose pâle. Le triacide d'Ehrlich en rose rubis pâle. Par la réaction de Unna pour la mucine (color. 1′ dans le bleu polychrome, lav. à l'eau acidulée; plonger 1/2′ dans une solution de ferricyanure de potassium; alcool, xylol, baume), les blocs se colorent en rose violet très pâle (la vraie mucine se colore en violet intense). Par la méthode de Van Gieson, ils se colorent en rouge rubis (la vraie mucine se colore en jaune et le hyalin en rouge).

Par la méthode de Pelagatti (color. 5′ dans une solution aqueuse à 2 p. 100 de rouge de Magenta, lav. à l'eau; color. 5′ dans une solution concentrée de wasserblau-tannin (de

Grübler); alcool, xylol, baume), ils se colorent en bleu intense (le vrai hyalin se colore en rouge).

Par la coloration suivante, de Unna, (color. 1/2 h. à l'hématoxyline, lav. à l'eau; color. p. 2′ dans une solution aqueuse à 2 p. 100 de safranine, lav. à l'eau; 5′ dans une solution concentrée de tannin, lav. à l'eau; alcool, xylol, baume), ils se colorent en rouge comme le vrai hyalin.

Par la thionine phéniquée, ils se colorent, sur les bords surtout, en rouge rubis ou plutôt rouge lie de vin, comme la vraie mucine, tandis que le centre est bleu pâle.

Le tissu conjonctif qui se trouve dans le voisinage immédiat des masses néoplasiques, se présente sous des aspects différents d'après les endroits où on le considère. Autour de la plupart des amas cellulaires pleins et des boyaux cylindriques, il ne présente aucune modification spéciale, sauf peut-être pour quelques-uns d'entre eux un léger épaississement de la membrane basale qui se colore en rouge intense par la méthode de Van Gieson.

Autour des formations trabéculaires, le tissu conjonctif présente une condensation des fibrilles qui le constituent, formant comme une sorte de bande ou de membrane propre, peu épaisse il est vrai, mais qui se détache bien sur le tissu conjonctif environnant. Ce liséré donne vaguement les mêmes réactions colorantes que les blocs homogènes intertrabéculaires, avec lesquels il se continue d'ailleurs, mais sa structure fibrillaire est encore parfaitement reconnaissable. En aucun endroit de la tumeur il ne prend l'aspect d'une bande hyaline continue, entourant comme un anneau complet les amas cellulaires. En quelques points seulement, là où les bords des amas montrent une disposition dentelée, le tissu conjonctif qui s'y trouve emprisonné, sous la forme d'un éperon, présente le même aspect et se colore de la même manière que les blocs homogènes situés au milieu des amas.

Comme on le voit, cette sorte de dégénérescence est strictement systématisée autour et à l'intérieur des masses cellulaires, et elle est d'autant plus avancée que le contact avec les masses cellulaires est plus intime.

Le tissu conjonctif général, au milieu duquel plonge la tumeur n'a pas, lui non plus, son aspect normal. Il est représenté par des fibrilles extrêmement fines, atrophiées, pâles, formant un feutrage à larges mailles, comme si elles étaient écartées par suite d'une sorte d'infiltration œdémateuse. On n'y voit pas des blocs isolés de dégénérescence homogène. Les cellules conjonctives fixes ordinaires sont plutôt rares. Les mastzellen au contraire sont très nombreuses.

Autour des amas épithéliaux, il existe un léger infiltrat cellulaire, mais il est insignifiant en comparaison des infiltrats qu'on est habitué à rencontrer dans les autres formes d'épithéliomas de la peau. On est étonné du peu de réaction du tissu conjonctif vis-à-vis de l'envahissement néoplasique. Cette infiltration est composée presque exclusivement de lymphocytes; néanmoins par la méthode de Pappenheim on voit aussi des plasmazellen, dont quelques-unes présentent cette dégénéresence spéciale sous forme de globes hyalins intracellulaires, ce qui leur donne un aspect mûriforme.

Les capillaires sanguins et lymphatiques sont très nombreux et très dilatés (pl. XII, fig. 1). Quelques-uns atteignent des proportions véritablement énormes, et constituent de vraies lacunes visibles à l'œil nu. Comme le tissu conjonctif atrophié et dégénéré ne leur offre aucun soutien, ils se dilatent et cette dilatation n'est arrêtée que par le voisinage des amas épithéliaux. En effet, il n'est pas rare de voir ces vaisseaux dilatés occuper tout l'espace compris entre deux cylindres ou entre deux amas cellulaires, la paroi vasculaire s'appliquant directement et se moulant sur la membrane basale, sur laquelle l'endothélium semble directement inséré. C'est probablement à cause de cet aspect et de cette apparente relation, entre la lumière de quelques vaisseaux et les amas néoplasiques, que certains histologistes ont été amenés à considérer ces tumeurs comme ayant pour point de départ les vaisseaux, comme étant des endothéliomes. Mais cette manière de voir ne résiste pas à un examen plus approfondi; car en dehors des considérations tirées des relations avec l'épiderme et de l'aspect des

cellules, on s'aperçoit que ces rapports avec les vaisseaux ne sont que des rapports de voisinage et de contiguïté.

La lumière des vaisseaux est limitée par une paroi extrêmement mince, tapissée d'un endothélium très plat, qui, par endroits, n'a pas l'air d'être continu, mais qui ne manque jamais complètement. Les vaisseaux ne sont pas entourés d'anneaux hyalins.

Généralement les vaisseaux doivent être très fragiles, car on voit en plusieurs endroits de la tumeur, entre les masses néoplasiques, des petits foyers hémorrhagiques, dont quelques-uns sont probablement de production très récente, comme le prouve la parfaite conservation des hématies extravasées.

Les fibres élastiques sont très épaisses et très développées. Elles sillonnent dans tous les sens le tissu conjonctif, s'insinuent entre les amas cellulaires et les séparent. Par endroits, elles sont tellement nombreuses qu'elles constituent de véritables feutrages. Elles se colorent très bien par la méthode de Unna-Tänzer et Weigert, mais présentent aussi une grande affinité pour la safranine et les bleus basiques.

Les glandes sudoripares qui existent au milieu du tissu conjonctif, et qui à cause de leur forme ronde pourraient prêter à confusion avec les coupes transversales des boyaux néoplasiques, ne présentent pas la moindre relation avec la tumeur. Elles s'en distinguent d'ailleurs facilement grâce à la lumière centrale des tubes glandulaires et aux granulations caractéristiques dont leurs cellules sont chargées, et qu'on peut facilement mettre en évidence par des méthodes de coloration spéciale.

Nous en dirons autant des autres annexes de l'épiderme, follicules pileux (pl. XII, fig. 1) et glandes sébacées. Même dans les endroits où les amas néoplasiques touchent ces formations, ils en sont séparés par une ligne de démarcation bien nette. Dans les coupes en série on ne constate pas la moindre continuité entre elles.

En résumé, il s'agit d'une tumeur de nature épithéliale ayant pour point de départ l'épithélium de revêtement

cutané. Les proliférations néoplasiques se présentent le plus souvent sous forme de cylindres cellulaires pleins, composés de une ou deux rangées de cellules, qui s'enfoncent dans le tissu conjonctif à des profondeurs différentes. Suivant leur direction, ils se présentent sous la coupe optique, soit comme des boyaux cellulaires pleins, soit sous forme de petits amas ronds, rappelant vaguement, dans ce dernier cas, l'aspect d'une glande ou d'une formatiou adénomateuse quelconque.

Les cylindres cellulaires peuvent rester indépendants et isolés sur tout leur trajet, ou bien s'anastomosent avec des cylindres voisins, et décrivent ainsi une sorte de réseau composé de trabécules cellulaires, séparés par les travées conjonctives, plus ou moins épaisses. Enfin, quelques-unes des masses néoplasiques se présentent sous forme d'amas cellulaires plus ou moins arrondis, de dimensions variables.

En pleines masses cellulaires, et c'est là le fait important, il existe des espaces clairs (des cavités), et des productions d'aspect uniforme, homogènes, résultant d'une sorte de dégénérescence spéciale (participant par ses réactions du hyalin et de la mucine) du tissu conjonctif emprisonné entre les trabécules néoplasiques, et par endroits du tissu conjonctif entourant quelques-uns des amas.

Il s'agit par conséquent d'un cas de cylindrome. Sa nature épithéliale et son origine dans l'épithélium de surface ne laissent aucun doute. L'étude des coupes en série et les considérations que nous avons développées dans le cours de cette étude nous dispensent de revenir sur ce point.

Nous n'avons constaté, dans notre cas, aucune relation entre la tumeur et les annexes de l'épiderme, follicules pilo-sébacés et glandes sudoripares. Nous ne voulons pas en déduire que le cylindrome constituerait une forme d'épithélioma, spéciale à l'épithélium de surface, et nous ne contestons pas la possibilité d'une autre origine. Le cylindrome, comme toute tumeur épithéliale de la peau, peut prendre son point de départ dans n'importe quelle formation épithéliale, sans que pour cela sa physionomie spéciale soit modifiée. Ainsi que M. Darier l'a démontré pour l'épithélioma des

glandes sudoripares, « il n'y a aucune relation constante entre le point de départ et la forme anatomique, qu'affectent les masses épithéliales néoformées ».

Ce qui caractérise le cylindrome, et le singularise parmi les autres variétés d'épithéliomas cutanés, ce n'est pas tant la disposition cylindrique, en boyaux, ou trabéculaire des proliférations néoplasiques, qui en somme peuvent se rencontrer aussi dans certaines formes d'épithéliomas tubulés, mais ce sont *les cavités développées au milieu des masses cellulaires, et surtout la dégénérescence du tissu conjonctif qui se trouve dans le voisinage intime des masses épithéliales.* C'est là le caractère majeur pour le diagnostic des tumeurs de cette nature, et ainsi que le fait remarquer Malassez, il est aussi significatif que la présence des globes perlés dans les épithéliomas pavimenteux cornés.

Pour cet auteur, les blocs homogènes qu'on rencontre au milieu des masses épithéliales sont le résultat d'un envahissement myxomateux secondaire, qui parti du tissu conjonctif et de la paroi des amas, s'insinuerait entre les cellules et sillonnerait les amas en se dirigeant vers leur centre. Pour plusieurs raisons, nous ne pouvons partager cette manière de voir, du moins pour le cas que nous venons d'examiner.

Le tissu conjonctif nous a paru être partout très atrophié, réduit à de minces fibrilles et sans aucune tendance à l'expansion ou à l'envahissement; au contraire, sa résistance est tellement amoindrie, que les vaisseaux ne rencontrant aucun obstacle et n'étant pas soutenus se dilatent, deviennent de véritables lacunes.

Nous n'avons jamais constaté la présence de ces blocs dans les amas cellulaires pleins, de quelque volume qu'ils fussent; par contre, ils sont très fréquents au milieu des amas trabéculaires. Ce qui nous montre qu'il ne s'agit pas d'un envahissement, d'une pénétration, mais tout simplement d'une transformation du tissu conjonctif qui se trouve déjà emprisonné entre les trabécules cellulaires, c'est que, les blocs mucoïdes très nombreux à l'intérieur de quelques amas trabéculaires, font complètement défaut à leur périphérie ou dans le tissu conjonctif environnant. S'il s'agis-

sait là d'un phénomène consécutif, d'un envahissement secondaire, il devrait exister un rapport précisément inverse.

L'importance de cette dégénérescence conjonctive, qui constitue la caractéristique de cette variété de tumeur, justifie pleinement les détails dans lesquels nous avons cru devoir entrer.

Le cylindrome doit donc prendre place parmi les épithéliomas de la peau, en constituant une variété bien à part et nettement différenciée.

Le groupe des épithéliomas dits *adénoïdes* (adénomes sudoripares de Verneuil, les poly-adénomes de Broca), à cause de leur ressemblance, sur les coupes, avec les glandes, devrait être revisé. La plupart des tumeurs qu'on a décrites sous ce nom, tumeurs composées de lobules ou des tubes épithéliaux, parfois kystiques, doivent être rapportées au cylindrome [1].

Les principaux types d'épithéliomas cutanés peuvent donc être classés, au point de vue histologique, de la manière suivante :

L'*épithélioma lobulé* composé de masses bourgeonnantes, lobulées, dont les cellules subissent par endroits la même évolution que les cellules de l'épiderme : c'est-à-dire que « les cellules, cylindriques et petites au bord des lobules, deviennent pavimenteuses, puis cornées ou colloïdes, à mesure qu'elles s'avancent vers le centre du lobule » [2] où elles s'imbriquent parfois, constituant les formations si caractéristiques pour ce type d'épithéliome : les globes perlés ou épidermiques.

L'*épithélioma tubulé* présentant un stroma fibreux qui circonscrit des cavités en forme de tubes remplies de cellules pavimenteuses et ne subissant pas l'évolution épidermique.

Enfin le *cylindrome* qui est un épithélioma constitué par des cylindres, des trabécules, et des amas cellulaires, et caractérisé surtout par la formation des cavités en pleines

1. M. Darier, qui nous a fait l'honneur d'examiner les coupes de notre tumeur, a bien voulu nous exposer ses idées sur ce point. Nous lui en exprimons nos remerciements.

2. Cornil et Ranvier.

les cellules perdent contact avec leurs voisines, et de ce fait, se trouve constituée une petite cavité, au milieu de laquelle flottent des cellules isolées ou des groupes composés de plusieurs cellules, présentant un commencement évident de dégénérescence.

La petite cavité, une fois formée, ne cesse pas de s'agrandir par ce même processus de désagrégation cellulaire sur lequel nous avons déjà insisté plus haut. Les cavités qui, au commencement, présentaient un aspect très irrégulier, à mesure qu'elles grandissent, par suite probablement de la pression intérieure, tendent à prendre un contour plus ou moins régulièrement circulaire.

Quelques-uns des amas, en dehors des cavités que nous venons de décrire, nous offrent à considérer d'autres espaces, remplis complètement d'une substance uniforme, qui, par sa manière de se colorer, se détache nettement sur la masse de cellules environnantes.

Ces *blocs homogènes* existent surtout dans les amas qui présentent une disposition trabéculaire. Avant d'entreprendre leur étude nous dirons quelques mots sur le mode de formation et les aspects sous lesquels se présentent ces *masses trabéculaires*.

En plusieurs endroits de la tumeur, les cylindres qui partent de l'épiderme de surface, immédiatement après leur origine, ou à une certaine distance, commencent à se ramifier et en s'anastomosant avec des formations semblables parties des cylindres voisins, constituent de vastes trabécules composés de colonnes, épaisses de deux ou trois rangées de cellules, plus ou moins contournées et se présentant sur les coupes sous des aspects variables, selon leurs orientations différentes.

En quelques endroits les trabécules sont très serrés, et les colonnes cellulaires qui les constituent sont à peine séparées par quelques fibrilles et cellules conjonctives; néanmoins, leur constitution trabéculaire est encore aisément reconnaissable, grâce à ce dernier détail et à la forme cylindrique des cellules de bordure. Mais en d'autres points les trabécules sont tellement rapprochés, qu'ils se touchent,

et les minces travées conjonctives qui les séparaient ont disparu ou sont devenues imperceptibles. Les quelques cellules conjonctives qui persisteraient, noyées dans la masse de cellules épithéliales sont difficilement reconnaissables, d'autant plus que les cellules de bordure ont perdu leur forme cylindrique, modifiées sans doute par la pression réciproque. A regarder ces masses cellulaires, on a, au premier abord, l'impression qu'il s'agit là d'amas pleins, comme ceux que nous avons décrits plus haut. Mais en les examinant avec attention, à l'immersion, on finit par se convaincre de leur constitution trabéculaire. Si les cellules conjonctives ordinaires n'ont pas assez de caractère pour être reconnues, nous constatons (dans les coupes teintes par un colorant basique) la présence d'un nombre assez notable de mastzellen parfaitement reconnaissables, grâce à leurs granulations spécifiques; ces mastzellen sont très aplaties, à extrémités très allongées et filiformes, et s'insinuent entre les groupes des cellules épithéliales, attestant par leur présence l'existence du tissu conjonctif, et par leur orientation la direction des travées disparues.

D'autres fois, enfin, les espaces intertrabéculaires sont assez larges, et sont comblés par un tissu conjonctif qui présente souvent les modifications très importantes et profondes sur lesquelles nous reviendrons tout à l'heure (pl. XII, fig. 3).

Quant à la disposition trabéculaire, disons-le de suite, nous ne pensons pas qu'elle résulte d'une sorte d'envahissement et de pénétration du tissu conjonctif qui aurait refoulé les cellules des amas, ainsi que quelques auteurs le pensent. Ce tissu conjonctif, profondément modifié dans sa constitution, devenu myxomateux, ne présente aucune tendance à l'expansion, et si nous le constatons au milieu des amas, c'est qu'il s'y trouve emprisonné par le fait des proliférations et les anastomoses des trabécules épithéliaux.

Le plus souvent, ce tissu conjonctif emprisonné est représenté par un fin réticulum de fibres conjonctives très minces, écartées les unes des autres comme par suite d'un état œdémateux, et dans les mailles duquel on voit quel-

EXPLICATION DE LA PLANCHE XII

Fig. 1. — Vue d'ensemble d'une partie de la tumeur à un faible grossissement.

Immédiatement au-dessous de l'épiderme, on voit un grand nombre de cylindres cellulaires coupés plus ou moins obliquement par rapport à leur axe. Au milieu et à gauche de la coupe, on voit un follicule pileux coupé obliquement, avoisinant sans se confondre avec des cylindres cellulaires. Plus à droite un gros amas cellulaire, creusé de nombreuses cavités. Partout on voit des vaisseaux énormément dilatés, constituant de vraies lacunes.

Fig. 2. — Représente un point du gros amas cellulaire qui occupe le centre de la figure 1, vu à un plus fort grossissement (obj. 7). On y voit les cavités, avec leur contenu finement grenu, et les cellules qui sont en train de se désagréger sur les bords des cloisons.

Fig. 3. — Vue d'un gros amas présentant une constitution trabéculaire. Les espaces compris entre les colonnes cellulaires sont comblées par du tissu conjonctif, ayant subi la dégénérescence mucoïde, et qui se présente sous l'aspect d'une masse homogène. Dans cette même figure, on voit au milieu des trabécules, deux ou trois formations rappelant par leur aspect les globes épidermiques.

HISTOIRE ET CRITIQUE

DES AGENTS PATHOGÈNES DE LA DYSENTERIE

PAR

M[lle] S. BROÏDO

Médecin colonial de l'Université de Paris,
Médecin sanitaire maritime.

Les recherches bactériologiques de ces dernières années ont attiré l'attention sur l'agent pathogène de la dysenterie, ce dont on ne saurait s'étonner, étant donné le rôle important qu'occupe cette maladie dans la pathologie humaine, surtout dans certains pays. Ne savons-nous pas, en effet, qu'au Japon la morbidité dysentérique se chiffre par 100 000, et la mortalité par 25 p. 100 de la morbidité. Dans les colonies françaises la dysenterie est également très meurtrière, puisqu'en Algérie on note, dans les troupes, que 20 p. 1 000 des décès sont dus à la dysenterie et qu'au Sénégal ce chiffre monte à 370 p. 1 000 ! Néanmoins, la question de l'agent pathogène de cette maladie est loin d'être résolue définitivement et complètement. Si les amibes étaient autrefois considérées comme le seul agent spécifique de la dysenterie, leur sort a, depuis, subi bien des vicissitudes et elles passèrent bientôt au rôle subalterne de simples agents de transport des bacilles, seuls et véritables agents pathogènes, pour être enfin de nouveau remises au premier plan, dans cette question d'étiologie, par Jürgens et Schaudinn.

Nous passerons en revue les travaux qui se rapportent à ces différentes hypothèses sur la valeur des amibes et nous donnerons les conclusions qui s'en dégagent, jusqu'à nouvel ordre.

Ensuite, après avoir rapidement exposé les opinions des partisans de la microbiologie non spécifique de la dysenterie et démontré le mal fondé de ces opinions, nous résumerons les divers travaux ayant trait au bacille spécifique de la dysenterie et qui établissent aujourd'hui péremptoirement l'existence de ce bacille.

Nous dirons également, pour ne rien omettre, quelques mots sur le rôle possible du balantidium coli.

I. — DYSENTERIE AMIBIENNE

La première indication sur la présence des amibes dans les selles des dysentériques appartient à Lambl (de Prague) et date de 1859. Toutefois ce ne fut qu'en 1875, et par la description de Lœsch, que l'attention s'y trouva fixée. Les amibes observées par cet auteur et décrites par lui avec détails mesuraient 20 à 35 μ, avaient un corps visqueux, grossièrement granuleux, à prolongements mousses, rétractiles, à noyau vésiculeux, nucléolé, arrondi, incolore et à vacuoles; la différenciation entre l'endoplasme et l'ectoplasme était très peu marquée.

Ayant d'une part constaté un rapport étroit entre le nombre de parasites et l'intensité du mal, ainsi que la coïncidence de la disparition des amibes (sous l'influence du traitement) avec la cessation de la maladie; ayant d'autre part trouvé des amibes dans les ulcérations intestinales d'un dysentérique mort de pleurésie intercurrente, Lœsch en conclut que les ulcérations de la dysenterie étaient bien dues aux amibes.

L'introduction expérimentale, par voie rectale ou buccale, de déjections dysentériques provoqua chez un chien des ulcérations intestinales contenant des amibes, et le boursouflement de la sous-muqueuse, ce qui apportait, semblait-il, une nouvelle preuve en faveur du rôle des amibes.

Cette opinion de Lœsch fut combattue d'une part par Cunningham et Lewis qui avaient constaté aux Indes la présence des amibes chez les cholériques dans 18 p. 100 des cas, ainsi que dans des diarrhées d'autre nature et chez des sujets sains, et par Grassi qui fit une constatation analogue en Italie. Par contre, Koch, en 1888, se basant sur quelques cas de dysenterie observés en Égypte, se prononça en faveur de la spécificité de l'amibe de Lœsch, et sous son inspiration son élève Kartulis entreprit (1885-1896) une étude approfondie de cette question.

A la suite de nombreuses recherches, et se basant sur un ensemble de 500 cas de dysenterie observés en Égypte, Kartulis arrive à la conclusion que la dysenterie endémique des pays chauds est bien due à l'*amœba coli* de Lœsch car : 1° ce parasite se retrouve dans les selles dans tous les cas de cette affection, ainsi que dans les parois des ulcérations dysentériques du gros intestin, mais non dans les ulcérations dues à d'autres causes; 2° on ne le trouve pas dans les ulcérations cicatrisées d'anciens dysentériques, ni chez les sujets atteints d'autres affections accompagnées ou non d'ulcérations intestinales; 3° l'injection aux chats, de selles dysentériques contenant des amibes, ou de pus d'abcès dysentériques du foie contenant le même parasite et dépourvu de bactéries, provoque des selles glaireuses, riches en amibes, et l'inflam-

mation du gros intestin, tandis que l'injection des amibes trouvées dans les selles de sujets sains échoue. Kartulis signale également la présence constante des amibes dans le pus des abcès du foie; les protozoaires nombreux dans les capillaires de la sous-muqueuse, détruisent les vaisseaux et sont charriés par le sang vers le foie. Mais ils ne provoqueraient la suppuration de ce dernier que par les bactéries pyogènes qu'ils y apportent avec eux. Avec Councilman et Lafleur et Kruse et Pasquale, Kartulis insiste sur l'origine sous-muqueuse des ulcérations dysentériques et constate la tendance de la dysenterie amibienne à la chronicité. Si l'on a trouvé des amibes chez les sujets sains, dit Kartulis, et si Calandruccio a pu même avaler impunément des amibes enkystées retrouvées ensuite dans ses selles sous la forme libre, c'est qu'il s'agissait ici d'une autre espèce amibienne.

Councilman et Lafleur, que nous venons de citer, ont également publié en 1891-1892 d'importants travaux sur la question qui nous occupe. Dès cette époque ils remarquent qu'il faut admettre non pas *une* dysenterie, maladie univoque, mais *des* dysenteries, comme on admet des broncho-pneumonies, des endocardites; une des formes de cette maladie est due à l'amibe, que ces auteurs désignent sous le nom d'*amœba dysenteriæ*. Councilman et Lafleur notent la présence constante des amibes chez les dysentériques, en nombre proportionnel à la gravité du cas, et leur absence dans les autres diarrhées. Les amibes exercent sur les tissus une action désorganisante, notamment dans la sous-muqueuse et les follicules clos. Dans le foie et le poumon[1] cette action désorganisante est plus manifeste, car dans l'intestin elle est en partie masquée par l'intervention des microbes pyogènes qui s'y trouvent.

Les ulcérations intestinales qu'on observe dans la dysenterie amibienne sont nettement distinctes de celles des autres formes de dysenterie. Elles sont caractérisées par l'infiltration de la sous-muqueuse et la nécrose de la muqueuse sus-jacente, et par ses bords creusés, décollés (*undermined*); la suppuration est secondaire et due aux microbes surajoutés.

De même, dans l'abcès du foie, complication fréquente, il ne s'agit pas de suppuration proprement dite, mais de nécrose, de ramollissement et de liquéfaction des tissus. L'abcès du poumon n'est pas rare non plus dans la dysenterie et, grâce à la présence des amibes dans les crachats, il peut parfois être diagnostiqué avant l'abcès du foie.

Dans un autre travail Councilman constate que les lésions typiques de la dysenterie peuvent exister sans donner lieu au moindre symptôme clinique, et il distingue au point de vue anatomique les formes *catarrhale*, *diphtéroïde* et *amibienne*.

La *première* est caractérisée par des hémorrhagies punctiformes, la

1. Ces auteurs ont également trouvé des amibes dans les crachats chez un malade atteint d'abcès du poumon.

desquamation épithéliale et un léger degré de nécrose. Comme la forme suivante, la dysenterie catarrhale serait surtout due à l'affaiblissement de la résistance vitale des tissus chez des sujets déjà épuisés par une maladie grave

La *dysenterie diphtéroïde* est essentiellement caractérisée par la présence de fausses membranes et par la nécrose superficielle des tissus. Les fausses membranes sont disséminées ou continues, d'épaisseur variable, pouvant s'étendre jusqu'à la sous-muqueuse. Parfois une nappe purulente les sépare du tissu voisin. Les ulcérations sont très irrégulières. Dans les cas graves la paroi intestinale est épaissie et rétractée, la musculeuse hypertrophiée, la sous-muqueuse dure, d'aspect cicatriciel, gris ardoisé.

Dans la *dysenterie amibienne* l'intestin est très épaissi. Les lésions prédominent dans la sous-muqueuse où l'on trouve de petits abcès qui soulèvent et décollent la muqueuse et aboutissent à la production d'ulcérations; la muqueuse est atteinte secondairement. Les ulcérations varient de caractère selon la rapidité du processus et probablement aussi, dit l'auteur, l'action concomitante des bactéries et peuvent aller jusqu'à production d'eschares. On peut dire que le processus intestinal passe par : 1° la phase d'entérite avec chute de l'épithélium; 2° phase de folliculite phlegmoneuse, suivie d'infiltration purulente de la sous-muqueuse; 3° phase de gangrène par irrigation insuffisante ou par action des toxines amibiennes.

Dans les travaux de Kruse et Pasquale (1893), nous devons relever, en plus des faits déjà constatés antérieurement, les résultats très nets des expériences; ces auteurs ayant pu provoquer les lésions intestinales de la dysenterie par l'injection intra-rectale de selles dysentériques; de même l'injection de *pus* d'un abcès contenant des amibes et dépourvu de bactéries leur a également donné des résultats positifs. Au point de vue anatomique ils ont constaté que les lésions de l'intestin étaient dues, comme dans le foie, à la nécrose : le tissu sous-muqueux était atteint le premier, la nécrose s'étendait ensuite à la muqueuse, boursouflée et ramollie, sans infiltration cellulaire ou exsudat fibrineux. Les ulcérations avaient les bords décollés.

Notons que Kruse et Pasquale ont trouvé, à côté des amibes, diverses espèces bactériennes aussi bien dans l'intestin que dans le foie, ce qui leur semble parler en faveur d'une infection mixte. En Égypte ils n'ont jamais trouvé d'amibes dans les selles de sujets sains, mais ils en ont trouvé dans les selles de l'un d'entre eux; les parasites devenaient d'autant plus nombreux que les selles devenaient plus liquides et plus alcalines, c'est-à-dire lorsque survenait la diarrhée due au régime.

Les expériences avec le pus d'abcès hépatiques, stérile bactériologiquement, mais contenant des amibes, ainsi qu'avec les selles dysentériques, ont donné des résultats positifs, tandis que l'injection des amibes normales de l'homme ou de l'amibe de la paille a donné des résultats

négatifs. Les auteurs en concluent à la non-identité de l'*Amibe de la paille* et de l'*Amœba coli*, non pathogène, ou *vulgaris*, avec l'*Amœba dysenteriæ*.

Quelques auteurs, tout en admettant une action pathogène de l'amibe, pensent toutefois que ce parasite provoque bien une entérite spécifique, entérite amibienne, mais non la dysenterie. C'est ainsi que Lutz nie l'intervention des amibes dans la dysenterie épidémique infectieuse aiguë, et ne l'admet que dans la diarrhée muco-sanguinolente chronique se compliquant souvent d'abcès du foie, mais sans rapport aucun avec la précédente. Tel est aussi l'avis de Kovacz. Boas décrit également deux cas d'entérite amibienne.

Cette opinion est reprise par Quincke et Roos (1893) qui, se basant d'une part sur deux cas observés, et d'autre part sur leurs expériences, distinguent trois variétés d'amibes :

1° L'*Amœba intestinalis vulgaris* non pathogène ni pour l'homme, ni pour le chat.

2° L'*Amœba coli mitis* pathogène pour le chat, mais non pour l'homme (Borchardt en a également rencontré des cas) ;

3° L'*Amœba coli Lœsch*, *felis* ou *dysenteriæ*, pathogène pour l'homme et pour le chat.

Les deux premières sont identiques dans la forme enkystée comme dans la forme libre, tandis que la troisième est plus petite, plus transparente, à mouvements plus vifs, ne contenant jamais ni bactéries, ni particules alimentaires comme c'est le cas pour l'A. mitis, mais seulement des hématies.

En ce qui concerne le mode d'action, Roos pense que les amibes détruisent l'épithélium et les glandes et intoxiquent en quelque sorte les éléments cellulaires. L'action de l'*Amœba mitis* semble ne pas dépasser la muqueuse.

En Italie, après les travaux de Grassi et de Calandruccio, nous devons signaler les recherches de Vivaldi qui croit que les amibes ne font qu'exalter la virulence des bactéries concomitantes. Casagrandi et Barbagallo qui donnent une excellente description du parasite vont même plus loin et pensent que les amibes sont non seulement sans action nocive, mais même au contraire utiles, en détruisant les microorganismes de l'intestin. Cette opinion n'a d'ailleurs pas trouvé d'autres partisans et Schaudinn croit que ces auteurs n'ont eu affaire qu'à la dysenterie nostras.

Dans le travail publié en 1898 par Harris aux États-Unis, nous trouvons une bonne description des amibes et de leur mode de coloration. Cet auteur constate l'affinité de l'ectoplasme de l'amibe pour la toluidine ce qui semble indiquer sa nature mucoïde ; d'une façon générale les amibes semblent se mieux colorer par les matières colorantes du protoplasma que par celles du noyau. Harris remarque en outre ce fait, dont nous verrons plus loin l'intérêt, que dans les cas examinés par

lui le noyau n'était pas très distinct et que les parasites survivraient assez longtemps à leur expulsion par les selles. Sur les coupes les amibes étaient nombreuses, surtout dans la partie profonde ; mais on y trouvait en même temps une variété colibacillaire. Fait particulièrement intéressant : Harris a pu surprendre sur le fait *la migration des amibes dans les artères et les veines.*

En ce qui concerne le mode d'action des amibes, cet auteur pense qu'il y a lieu d'admettre aussi bien leur action mécanique que l'action des toxines nécrosantes qu'elles sécrètent. La présence des amibes dans les parois des vaisseaux et le cas d'abcès hépatiques presque miliaires qu'il a observé permettent de penser que les amibes arrivent au foie par la voie porte. Le cas décrit par Buxton semble même prouver qu'elles peuvent y arriver sans laisser dans l'intestin aucune trace de leur passage. L'observation publiée par Marshall où l'on a trouvé à l'union de la veine porte et de la veine cave inférieure un thrombus riche en amibes, parle également en faveur de ce mode de propagation au foie.

Dans ses expériences, Harris, au lieu de pratiquer la suture de l'anus, ce qui prêtait fort à diverses objections, faisait précéder l'injection des selles dysentériques d'une injection sous-cutanée de morphine. En opérant ainsi il est parvenu, dans un cas, à provoquer une dysenterie typique, avec abcès du foie.

Plus récemment (1901) Jaeger a signalé la présence d'amibes dans les selles au cours de deux épidémies de dysenterie, à Kœnigsberg. L'existence de ces amibes dans deux épidémies concomitantes mais indépendantes, leur disparition avec la cessation des épidémies, leur absence dans la dysenterie rhénane décrite par Kruse, leur présence dans la sous-muqueuse, la diarrhée sanguinolente provoquée chez les chats par injection des selles de ces malades, tout cela démontre bien que les épidémies en question étaient dues aux amibes. Étant donnés d'autre part les travaux récents sur le bacille dysentérique, Jaeger admet qu'il y a lieu de distinguer : 1° la dysenterie tropicale amibienne; 2° la dysenterie du Japon due au bacille de Shiga ; 3° la dysenterie rhénane due au bacille de Kruse. Il faut cependant dire que même au Japon, Shiga a observé quelques cas à amibes et il donne les caractères différentiels suivants de ces deux formes.

La dysenterie amibienne a généralement une marche chronique ; elle ne s'accompagne pas de phénomènes d'intoxication qui constituent le cortège habituel de la dysenterie bacillaire (fièvre, anorexie, céphalée, amaigrissement rapide, hémorrhagies, phénomènes nerveux, etc.). Les lésions ne se localisent jamais à l'intestin grêle comme cela peut s'observer dans la dysenterie bacillaire.

On voit que la plupart des auteurs admettent l'existence d'une forme de dysenterie due aux amibes et ayant une évolution clinique et des lésions anatomiques propres. Grassi, Sternberg, Calandruccio, Casa-

grandi et Barbagallo ont, il est vrai, trouvé des amibes dans les selles de sujets sains, et Cunningham, Perroncito, Massioutine en ont également vu dans les selles de sujets atteints d'affections intestinales diverses autres que la dysenterie. Mais outre que cette présence est loin de constituer une preuve de la non-nocivité de l'amibe, elle peut encore s'expliquer d'autre façon. On ne peut en effet ne pas partager l'avis de Curry qui a observé à Manille environ 3000 cas dont 66 p. 100 de nature amibienne, et selon lui la présence des amibes chez des sujets sains ne doit pas nous faire refuser toute action pathogène à ce protozoaire, pas plus que la présence du bacille Klebs-Löffler chez des sujets sains ne nous fait douter un seul instant de la spécificité de ce bacille.

Il est possible d'ailleurs que sous l'influence d'une cause occasionnelle encore inconnue la virulence de l'amibe se trouve singulièrement accrue, comme par exemple le froid fait accroître la virulence du pneumocoque. Schuberg dit qu'il suffit de changer à l'aide d'un purgatif salin la réaction des selles pour voir y apparaître des amibes chez des sujets parfaitement bien portants. On ne ferait dans ce cas que chasser les amibes de la partie initiale de l'intestin, leur habitat normal dont la réaction alcaline est favorable à leur développement.

Cependant les recherches de Schuberg sont loin d'avoir une valeur absolue puisqu'il n 'a trouvé d'amibes chez les sujets sains que dans la moitié des cas. Nous avons vu d'autre part que Boas, Councilman et Lafleur, Kruse et Pasquale. n'ont jamais trouvé des amibes en dehors des cas de dysentérie. L'expérience de Calandruccio qui a avalé impunément des amibes n'est pas plus probante que celle de Peter avalant des fausses membranes diphtériques.

Quelques auteurs ont cherché à expliquer les divergences au sujet de la présence ou de l'absence de l'amibe en dehors de la dysenterie, par ce fait qu'il ne s'agissait pas dans les deux cas de la même amibe. Cette hypothèse était, entre autres, basée sur la différence des dimensions donnée par divers auteurs (de 7 à 50 μ). Mais Casagrandi a vu des amibes de diverses tailles chez les mêmes sujets, les dimensions variant parfois d'une heure à l'autre. Ce dernier fait s'expliquerait pour les uns (Roos, Kruse et Pasquale) par la division des amibes, tandis qu'au contraire Ucke, qui a publié, en collaboration avec Körnig, un travail Intéressant sur cette question, admet plutôt un phénomène de conjugaison, les grosses amibes étant le résultat de cette fusion d'éléments plus petits.

Nous avons vu que Quincke et Roos admettaient trois sortes d'amibes, une seule d'entre elles étant pathogène pour l'homme.

Jürgens dans un travail récent très documenté se prononce également en faveur de l'action pathogène de l'amibe qu'il a pu suivre pas à pas, mais dont il donne une description différente de celle des autres

auteurs. Il a étudié à Doeberitz la dysenterie amibienne sur des soldats de retour de Chine et a pu la comparer à la dysenterie non importée[1].

Comme Harris, Jürgens a vu les amibes conserver leur mobilité pendant plusieurs heures, et dans les tubes capillaires elles conservent leur vitalité même pendant 24-48 heures. On peut les retrouver même dans les selles fécaloïdes ou solides, à condition de diluer ces dernières dans du sérum physiologique.

D'après la description de Jürgens l'entoplasme granuleux, d'aspect vitreux, filant et visqueux, contient un noyau excentrique vésiculeux, difficile à distinguer mais rendu plus net par addition d'acide acétique; on y observe parfois un nucléole. Quant aux vacuoles, Jürgens, d'accord avec Craig, pense que ce sont des formes de dégénérescence, et ils n'en ont jamais observé. Le noyau ne devient net que lorsque l'amibe est sur le point de mourir; l'endoplasme et l'ectoplasme deviennent alors moins nettement distincts et l'amibe se transforme peu à peu en un disque anhiste. Ce phénomène, déjà vu par Kruse de Pasquale, serait aussi une forme de dégénérescence. Jürgens n'a jamais vu ses amibes se multiplier en dehors de l'organisme.

Un travail très intéressant sur la question de l'amibe pathogène de la dysenterie vient d'être publié tout dernièrement par Schaudinn. D'après cet auteur on trouve bien dans la dysenterie une amibe qui est bien pathogène de cette maladie, mais ce n'est point l'*amœba coli* décrite jusqu'ici, mais une variété à laquelle, en raison de son action désorganisante sur les tissus, Schaudinn donne le nom d'*Amœba histolytica;* ce serait la même que celle décrite par Jürgens. On aurait donc décrit jusqu'ici et confondu sous le nom d'*amœba coli* deux variétés, se ressemblant extérieurement dans leur stade végétatif, mais ayant un mode de développement si différent qu'il y aurait lieu d'en faire, d'après Schaudinn, non seulement deux espèces, mais deux familles différentes. L'une d'elles, l'*Entamœba coli Loesch,* est très répandue, vit dans l'intestin normal, mais peut aussi se multiplier au cours de diverses affections intestinales, elle peut coïncider avec la deuxième variété.

Celle-ci, *Entamœba histolytica,* se rencontre seulement dans la dysenterie tropicale, elle est pathogène pour le chat, et la description de Jürgens cadre bien avec celle de cette variété de Schaudinn. C'est, pour ces deux auteurs, le véritable agent pathogène de la dysenterie.

Cette opinion est basée sur l'examen d'un très grand nombre de cas; dans les selles de diverses personnes, Schaudinn a trouvé l'entamœba coli (non pathogène) 260 fois sur 385 échantillons.

La *distinction de l'endo et de l'ectoplasme* ne devient nette que pendant les mouvements du parasite. Le protoplasme est hyalin, peu réfringent.

1. Jürgens recommande d'examiner surtout les selles fraîches dans la goutte pendante en couche assez mince.

Le noyau est vésiculeux, à membrane limitante nette, rempli de granulations réfringentes. La multiplication se fait par division simple et par schizogonie (avec formation de 8 amibes filles). Pour l'étude des formes enkystées, le mieux est d'examiner les selles demi-solides qui suivent la période diarrhéique.

Par contre l'*entomœba histolytica* n'a été vue par Schaudinn à l'état vivant que dans 5 cas de dysenterie tropicale où il put examiner les selles fraiches, et dans 7 cas de même dysenterie, dans des matières sèches conservées d'après ses indications et envoyées par Kartulis et Loos.

Il y a une différence essentielle entre la forme jeune de l'*E. coli* Loesch et l'*E. histolytica* de Schaudinn. Dans la première le pseudopodioplasme est faiblement réfringent, peu distinct du reste; dans l'amibe dysentérique l'ectoplasme est très net et est plus réfringent que l'endoplasme. C'est à sa viscosité que l'amibe doit sa propriété de pouvoir s'insinuer et pénétrer à travers les cellules épithéliales, tandis que l'amibe non pathogène, à pseudopodes mous, ne peut guère le faire. C'est sur des pièces provenant de chats fraîchement infectés qu'on peut pendant des heures voir l'amibe s'insinuer dans les fentes les plus étroites, entre les cellules, détacher ces dernières et se mettre à leur place, comme l'a décrit Jürgens.

Le *noyau* est excentrique, très difficilement distingué, homogène, peu réfringent, sans membrane achromatique. La coloration permet de reconnaître des différences de structure fine d'avec celui de l'*E. coli*, différences dans le détail desquelles nous ne pouvons pas entrer ici, ni dans celles de la différence des formes végétatives et du mode de reproduction. Disons seulement qu'elles permettent d'après Schaudinn d'établir une distinction absolue entre les deux sortes d'amibes. Alors que dans l'*E. coli* les formes kystiques s'observent avec une facilité remarquable, il n'en est pas de même pour l'*E. histolytica*, de très petites dimensions (3 à 7 μ) et ne se formant qu'au moment où les conditions d'existence deviennent défavorables à la forme libre du parasite, c'est-à-dire au début de la guérison.

Ces formes enkystées servent à la nouvelle infection, car en les introduisant, dans une émulsion avec les aliments, dans l'estomac des chats, l'auteur a provoqué les symptômes et les lésions de la dysenterie typique.

Aussi bien chez le chat que chez l'homme, Schaudinn a vu, comme Jürgens, les amibes envahir les glandes de Lieberkuhn dans des parties encore saines de la muqueuse et de là gagner la sous-muqueuse. Le décollement des bords et la formation d'abcès seraient dues à la résistance plus grande de l'épithélium de revêtement, à la faculté régénératrice plus grande de cette membrane et à la multiplication des amibes à mesure qu'elles gagnent en profondeur. Le parasite serait non seulement pathogène, mais un des plus nocifs parmi les protozaires [1].

1. Nous croyons devoir mentionner ici que Schaudinn s'adresse à tous ceux qui s'occupent de dysenteric avec demande de lui envoyer des pièces

L'*expérimentation* sur les animaux fournit un argument important en faveur de l'hypothèse de cette action pathogène. Il faut toutefois dire que dans les expériences antérieures les auteurs ne donnent pas beaucoup de détails et concluent souvent à la reproduction de la dysenterie, lorsqu'en réalité ils n'ont obtenu que de simples congestions ou bien des lésions de l'*intestin grêle*. D'autre part, les expériences ne sont pas toujours à l'abri de tout reproche, notamment celles où l'on pratiquait la suture anale. Kartulis lui-même se demande si dans son cas le sang ne provenait pas de la suture; en outre, la rétention des matières fécales avec leurs ptomaïnes pouvait intervenir pour une certaine part dans la production des lésions. Une autre objection à faire à ces expériences, c'est qu'en injectant dans le rectum des selles, on pouvait faire intervenir les bactéries et leurs toxines, contenues dans ces matières. C'est pourquoi on a pratiqué d'une part l'introduction des matières par voie buccale, ce qui répondait à l'objection de la rétention des matières fécales, et d'autre part, l'injection de pus d'abcès hépatique contenait des amibes et il était dépourvu de bactéries. Ce pus, tout en ne contenant pas de bactéries, pourrait contenir des toxines. Mais le résultat négatif de l'injection des bactéries (et partant de leurs toxines) isolées des selles dysentériques à amibes (Hlava, Harris, Jürgens) répond à cette objection. Il faut d'ailleurs dire que les expériences de Jürgens et Schaudinn semblent particulièrement concluantes; le premier en effet, a obtenu des résultats positifs dans toutes ses expériences (26), où il injectait aux chats des selles contenant des amibes vivantes et provenant des soldats ayant pris la dysenterie en Chine ou de chats déjà infectés par ces selles, tandis que 13 chats déjà infectés par les selles des dysentériques de Doeberitz sont restés indemnes. Chez les 26 premiers chats, on a trouvé à l'autopsie les lésions les plus caractéristiques. Il en a été de même, comme nous avons vu, dans les expériences de Schaudinn. Il est très probable que les auteurs qui ont échoué, n'expérimentaient pas sur la véritable amibe pathogène de la dysenterie, mais sur une forme inoffensive qui lui ressemblait d'aspect, l'*amœba coli vulgaris* de Quincke et Roos, l'*entomœba coli* de Schaudinn [1].

Évidemment la preuve péremptoire et irréfutable ne pourrait être fournie que par l'injection de *cultures* pures *d'amibes*. Malheureusement on n'a pas encore le moyen d'y recourir, la culture des amibes étant chose fort délicate. Elle a été tentée par un grand nombre d'auteurs. Roos, Kruse et Pasquale, Fajardo, Stengel, Rœmer avouent simplement leur échec; Ogatta, Muller, Schardinger, Casagrandi et

pour la conservation desquelles il recommande le mélange de sublimé et d'alcool (2 : 1), avec lavage consécutif dans l'alcool iodé à 80 p. 100.

1. Il est bon de savoir que l'expérimentation sur les chats demande beaucoup de circonspection, Gasser ayant pu obtenir chez ces animaux des lésions, typiques d'après lui, par injection de terre végétale diluée dans l'eau stérilisée. Il est vrai qu'il ne nous dit pas que cette terre était vierge d'amibes.

Barbagallo, Celli et Fiocca, Kartulis, Beyerinck, etc., croient avoir réussi, mais l'opinion des naturalistes autorisés, comme par exemple de Döflein, est que ces auteurs se sont trompés et n'ont point obtenu de culture pure de l'amibe dysentérique. Notamment lorsque l'on se sert de décoction de paille ou de riz, c'est l'*amibe de la paille* qu'on obtient.

Celli, qui recommande dans ce but le *fucus crispus*, avoue lui-même les difficultés qu'on rencontre pour avoir une culture pure. Tsujitani recommande la décoction de paille et la culture successive sur bouillon gélatine, avec des bactéries peu résistantes qui permettraient d'obtenir au 3e passage des cultures pures.

Quoi qu'il en soit, les expériences, surtout celles de Jürgens et de Schaudinn, paraissent suffisamment probantes pour considérer les amibes comme pathogènes. Quant à la façon dont elles agissent, il y a lieu d'admettre, au moins pour une certaine part, l'*action mécanique* (Lœsch, Councilman et Lafleur, Kartulis, Stengel, Harris), aussi bien que l'*action de leurs toxines* (Councilman, Roos, Harris).

Pour Harris, à l'irritation mécanique s'ajoute encore l'effet de l'arrêt de nutrition, avec eschare et nécrose consécutive ; Kovacs et Massioutine pensent que cette action mécanique ne fait qu'entretenir des lésions déjà existantes. Il est néanmoins difficile d'admettre que les parasites qui se trouvent en quantité innombrable, puissent par leurs mouvements incessants ne pas irriter et désorganiser les tissus. Jürgens et Schaudinn ne les ont-ils pas vu, détruire pour ainsi dire directement les cellules en s'insinuant à leur place ?

L'action des toxines est évidemment plus difficile à prouver, puisque l'on ne possède pas de moyens de culture, et partant pas de toxines isolées des amibes seules. Mais, *a priori* cette hypothèse ne peut pas être rejetée d'une façon absolue, car on comprendrait difficilement que les produits des échanges de ces protozoaires, souvent présents en quantité colossale, puissent rester indifférents à l'organisme de leur hôte, et que d'autre part on admet parfaitement aujourd'hui l'action nocive des toxines des helminthes. Ces toxines pourraient d'ailleurs rendre compte de la nécrose de l'épithélium intestinal et du foie.

Quant à l'action des amibes en tant que *vecteurs de bactéries* (Kartulis, Janowski, Wesener, Doflein, Graham, R. Blanchard), comment l'admettre quand on voit échouer les expériences où l'on n'injecte que les bactéries isolées des selles dysentériques alors que l'injection des mêmes selles avec les amibes qu'elles contiennent donne des résultats positifs ? Marchoux a même, dans cet ordre de faits, pu reproduire la dysenterie amibienne avec des selles expurgées de bactéries et cela, jusqu'au 19e passage.

Reste enfin l'hypothèse de la *symbiose amibo-bactérienne*, défendue par un certain nombre d'auteurs et à laquelle la coexistence très fré-

quente des bactéries avec les amibes semble donner raison. Mais le résultat négatif des injections de ces bactéries, comparé au résultat positif des injections des selles contenant des amibes débarrassées des bacilles qu'elles contenaient, semble contraire à cette hypothèse.

Les *lésions intestinales* qu'on trouve dans la dysenterie amibienne de l'homme ou des animaux en expérience plaident également en faveur de l'action pathogène de ces protozoaires. Elles sont en effet très nettes et bien distinctes de celles que nous aurons à décrire plus loin dans la dysenterie à bacille spécifique plutôt et de la dysenterie diphtéroïde de Councilman ; cette dernière paraît d'ailleurs être, une entérite dysentériforme secondaire au cours d'états infectieux ou cachectisants divers et analogue à celle de l'empoisonnement mercuriel.

Les ulcérations commencent dans la dysenterie amibienne par la sous-muqueuse ainsi que l'ont démontré Councilman et Lafleur; la muqueuse étant prise à la suite, la lésion est plus étendue dans la sous-muqueuse, d'où les bords décollés, creusés de ces ulcérations.

Ces altérations ne sont dues ni à l'ulcération des follicules clos, ni à la chute d'une fausse membrane ; mais à la nécrose du tissu sous-muqueux boursouflé et ramolli (Kruse et Pasquale). Les amibes sont très abondantes dans cette couche; Harris les a vues pénétrer dans les espaces et vaisseaux lymphatiques et sanguins.

Les lésions décrites par Jürgens sont particulièrement intéressantes. Notamment, il a constaté la nécrose, parfois totale, des glandes en tube. Les amibes rampaient aussi dans les glandes des parties saines de la muqueuse, s'enclavaient entre les cellules épithéliales et formaient des amas dans la sous-muqueuse. Parfois des glandes absolument saines étaient bourrées d'amibes de haut en bas. Sur d'autres pièces on voyait une légère opacité des cellules épithéliales. Aussi Jürgens pense-t-il que les parasites pénètrent dans la muqueuse saine, désagrègent ses cellules et gagnent ensuite la profondeur. Ce qui caractérise anatomiquement, d'après cet auteur, la dysenterie amibienne, c'est que les glandes peuvent être attaquées et nécrosées isolément, au milieu de glandes saines, et c'est ce fait qui constituerait surtout pour Jürgens la preuve de l'actiou nocive dés amibes.

Peu à peu la distension des glandes en tubes par les amibes qui les bourrent, amène des lésions de voisinage par compression; en même temps le processus s'étend par pénétration des amibes dans le tissu connectif de la muqueuse et dans les espaces interglandulaires. Bientôt la muqueuse tout entière en est farcie, la musculaire à son tour est envahie, mais seulement en quelques points, par lesquels passent les parasites qui s'y accumulent finalement en amas. Jamais Jürgens n'a vu l'envahissement primitif des tissus profonds, signalé par Kruse et Pasquale. Aussi pense-t-il que la *lésion débute dans la muqueuse*, la sous-muqueuse étant prise secondairement. N'ayant jamais observé d'amibes

dans les capillaires, il admet que c'est par les glandes de Lüberkuhn et non par les capillaires que les tissus sont envahis.

On a l'habitude de désigner la dysenterie amibienne sous le nom de dysenterie des pays chauds ce qui impliquerait qu'elle constitue l'apanage exclusif de ces climats. Or, il n'en est rien : les premières observations notamment en ont été faites en Russie et à Prague (Loesch, Lambl); Hlava a même pu étudier dans cette dernière ville une petite épidémie de dysenterie amibienne; Mannler en a observé un cas à Vienne, Massioutine à Kiev. Lobas en a constaté la présence à Sakhdline et Soloviov à Tomsk. Plus récemment Jaeger en a vu deux épidémies en Allemagne. Dans l'Amérique du Nord les observations sont nombreuses (Oser, Councilman, Lafleur, Stengel, Simon). Aux Philippines, comme en Allemagne, on observe aussi bien la dysenterie amibienne que la dysenterie bacillaire. Le Texas, le Brésil, Honolulu, la Chine en peuvent également être frappés. Aussi peut-on dire sans exagération que la *dysenterie amibienne tout en étant plus fréquente dans les pays chauds peut néanmoins s'observer sous tous les climats*, les cas observés en Roumanie (Babes et Zigura), en Grèce (Kartulis) constituant pour ainsi dire des stations de passage entre les pays du Nord et les pays chauds. Peut-être les conditions hygiéniques défectueuses, plus fréquentes, comme on sait, dans les pays chauds, interviennent-elles pour une certaine part dans la dissémination plus grande de la maladie dans ces régions. En tout cas les auteurs (Roemer, Ucke) qui ont eu l'occasion d'observer aussi bien des cas de dysenterie amibienne prise dans nos climats que des cas provenant des pays chauds, insistent sur l'absence totale de différence entre les parasites dans ces deux cas. D'autre part, comme nous le verrons, la dysenterie à bacille spécifique peut également s'observer sous toutes les latitudes, en Russie, au Japon, en Égypte, et souvent coexister avec la première. *Le terme dysentérie des pays chauds ne répond donc pas à une entité étiologique et il serait préférable de le remplacer par l'expression plus précise de dysenterie amibienne, ou dysenterie bacillaire,* puisque sous ces dernières désignations on entend toujours une forme nettement déterminée de dysenterie.

La dysenterie amibienne est cliniquement caractérisée par la durée très longue, avec tendance à la chronicité, la fréquence des abcès du foie (nous en parlerons avec détails dans le chapitre suivant), la mortalité relativement moindre ou tout au moins à échéance plus longue. Cette forme est endémique, mais peut aussi être sporadique ou épidémique. Nous avons donné plus haut la *caractéristique anatomique* de cette forme, nous n'y reviendrons pas. Comme nous le verrons plus loin, ces caractères diffèrent totalement dans la dysenterie bacillaire.

Pour la *recherche des amibes* il importe d'examiner des selles fraîches, encore chaudes et même au besoin recueillies dans un vase chauffé, les amibes devenant rapidement immobiles sous l'influence d'une basse

température. Il faut surtout examiner les parties muco-sanguinolentes ou muqueuses des selles. Pour l'examen à l'état sec on étale en couche mince une gouttelette du liquide contenant les amibes et on traite, rapidement et sans sécher, par un liquide conservateur (sublimé et alcool (Schaudinn) acide chromo-osmique), et on colore à la thionine, à l'éosine, au bleu de toluidine, à la fuchsine phéniquée.

II. — HYPOTHÈSE DE L'ORIGINE MICROBIENNE BANALE DE LA DYSENTERIE

Divers auteurs ont décrit dans la dysenterie des micro-organismes de nature banale, qui seraient, à leur avis, capables de provoquer cette maladie dans les conditions favorables. La première mention en appartient à Basch (1869) qui aurait vu sur des coupes d'intestins de dysentériques des filaments ressemblant au *leptothrix* et des éléments ronds dont il ne définit pas plus exactement la nature. Moty en 1882 signale également les leptothrix. Woorwoord (1879) décrit, chez les dysentériques observés au cours de la guerre de Sécession, des cocci en chaînettes, mais ne leur attribue pas une grande valeur pathogène. Plus tard Raïewsky, Prior, Bochefontaine, disent avoir trouvé des cocci et des bactéries et font, mais sans succès, des essais de culture et de reproduction de la dysenterie.

Babes, Condorelli-Mauggeri et Arradas, Schæffer (1885-1879) décrivent également des cocci et des bacilles, mais n'arrivent pas à reproduire la dysenterie à l'aide des agents isolés, et d'ailleurs Schæffer ne leur attribue pas lui-même un grand rôle.

Councilmann (1891), dont nous avons parlé à propos des amibes, dit avoir isolé des bacilles ressemblant au *B. aerogenes lactis*, et avoir vu, sur les coupes, plusieurs espèces de *colibacille*, très abondants. Il en conclut que ce dernier, à virulence peut-être exaltée, intervient pour une part importante dans l'étiologie de la dysenterie.

Kruse et Pasquale (1893) décrivent plusieurs variétés microbiennes et concluent, par ce fait, en faveur de l'hypothèse d'une infection mixte.

Maggiora (1897), qui a dit avoir surtout trouvé des colibacilles, à côté de diverses autres variétés bactériennes banales, conclut que l'exaltation de la virulence du colibacille est la cause de la dysenterie.

Le colibacille isolé, dans dix cas, par Laveran (1893), ne présentait aucun caractère biologique particulier et se trouvait à côté d'autres bactéries. Laveran en conclut à la polymicrobie de la dysenterie de nos pays, la virulence des bactéries s'exagérant peut-être sous l'influence de l'arrêt de la sécrétion intestinale.

La même année Bertrand et Baucher publient les résultats de leurs recherches sur la même question et concluent dans le même sens que Laveran.

Pour Zancarol (1893) la dysenterie est due spécialement au streptocoque, et il croit le démontrer par ses expériences. Il a injecté à des chats, dans le rectum, des déjections dysentériques de chat atteint de

dysenterie spontanée, ayant eu des ulcérations intestinales et un abcès hépatique, et dans les selles duquel se trouvaient des amibes vivantes. Ces amibes furent retrouvées chez 7 des 12 chats rendus dysentériques; 4 eurent la dysenterie sans amibes et 1 une simple congestion de l'intestin grêle. Chez 3 de ces chats les lésions érosives n'avaient donné lieu, pendant la vie, à aucun trouble. A l'autopsie on a trouvé des streptocoques dans la paroi intestinale chez 11 de ces chats dont 6 eurent en même temps des abcès du foie, également à streptocoques. D'autre part l'injection de pus d'abcès hépatique d'un malade ne contenant ni amibes, ni bactéries a provoqué deux fois des abcès du foie et 4 fois la dysenterie. L'injection de culture pure de streptocoques provenant des mêmes sujets a donné la dysenterie avec ulcérations, cicatrisées au moment de l'autopsie, et avec streptocoques dans le foie.

Petrides partage l'opinion de Zancarol et dit avoir obtenu des résultats analogues.

Calmette a étudié la dysenterie à Saïgon et a trouvé, à côté du cocci et du colibacille le bacille pyocyanique, particulièrement abondant. Tout en attribuant la dysenterie endémique à ce dernier microbe, Calmette se garde cependant de le considérer comme le seul agent spécifique de cette maladie. L'injection de ces cultures n'a provoqué que l'inflammation du cæcum et de l'intestin grêle. Les abcès du foie qu'il a observés, n'étaient ni infectants ni toxiques, d'ou il conclut que le foie détruit les toxines pyocyaniques élaborées dans l'intestin et apportées par la veine-porte ; dès qu'il y a surproduction, ces toxines s'accumulent dans le foie dont elles nécrosent le tissu.

Arnaud (1894) a isolé, à Tunis, un colibacille spécial qui lui a permis de reproduire la dysenterie chez 5 chiens. Par contre Sylvestrini (1895) n'a provoqué, par l'injection du diplocoque qu'il a isolé, qu'un simple catarrhe intestinal.

Vincent (1896) et Bruno Galli-Valerio (1896) parlent également d'un colibacille et le dernier serait même arrivé à obtenir l'immunisation chez le chien. Bertrand (1897) pense que la dysenterie nostras serait due à divers microbes banaux, parmi lesquels prédomine le B. pyocyanique, tandis que dans celle des pays chauds ce serait le colibacille plus ou moins modifié qui interviendrait. Les saprophytes intestinaux à virulence plus ou moins exaltée y jouent un rôle important et selon que tel ou tel d'entre eux intervient, la couleur des selles prend tel ou tel aspect. Les ptomaïnes isolées par Bertrand chez les dysentériques ont provoqué des symptômes de dysenterie chez les personnes qui les manipulaient.

Cet auteur considère comme des résultats positifs la congestion du gros intestin qu'il a provoquée en injectant du vibrion septique et des staphylocoques et il ajoute que si les résultats ne sont pas plus positifs c'est que ces microbes ont besoin d'un terrain préparé pour donner la dysenterie.

Une opinion analogue a été exprimée par quelques auteurs russes et polonais (1897-1898). Yanowski, Ciechanowski et Nowak n'ont pas trouvé à Varsovie d'amibes, mais seulement des microbes vulgaires. Janowski peuse que la virulence des habitants de l'intestin se modifie sous l'influence de la symbiose, l'un quelconque pouvant cependant prédominer suivant les épidémies.

Ciechanowski et Nowak ont échoué dans leurs essais d'injections des cultures du colibacille virulent qu'ils ont isolé ; mais par la toxine du même bacille ils ont obtenu des résultats analogues à ceux de Celli.

Le colibacille isolé dans un cas par Alessandri des fausses membranes d'une plaie aurait reproduit expérimentalement la dysenterie vraie.

Enfin, en Allemagne, Ascher (1899) aurait également isolé un streptocoque qui agglutinerait même le sérum des malades.

En somme, dans cette catégorie de faits, les uns admettent, comme agent pathogène de la dysenterie, le streptocoque, les autres le bacille pyocyanique, les troisièmes un colibacille très virulent. Enfin, pour quelques cas, la dysenterie serait due à l'action combinée de divers agents bactériens. Mais les expériences des partisans de ces théories sont loin d'être probantes. Ainsi rien ne prouve l'absence du streptocoque dans les selles qu'injectait Zancarol et si ce dernier affirme que les cultures streptococciques étaient débarrassées d'amibes, il y a lieu d'accepter avec réserve cette affirmation, la recherche des amibes n'étant pas toujours facile et demandant parfois une grande expérience, surtout lorsque ces parasites sont devenus immobiles.

En ce qui concerne le colibacille, les auteurs qui l'ont observé sont tous d'accord pour lui attribuer dans la dysenterie une physionomie spéciale et surtout une toxicité particulière; aussi pensons-nous qu'ils étaient peut-être à côté de la vérité et n'ont pas su reconnaître ou décrire le véritable bacille dysentérique qu'ils avaient peut-être vu, puisque ce bacille spécifique ressemble de prime abord quelque peu au colibacille.

Quant à la théorie de la polymicrobie de la dysenterie, elle ne nous paraît pas bien fondée; Bertrand, par exemple, malgré tout le pittoresque de sa description, ne peut pas nous convaincre et nous faire admettre sa théorie de « furonculose intestinale », puisqu'il dit lui-même que les bacilles qu'il incrimine ont besoin d'un terrain tout spécialement préparé, et que ses expériences ont échoué. Tout au plus peut-on, dans ces conditions, leur attribuer un rôle d'agents d'infection secondaire.

Janowski nous dit que probablement, selon les cas et les pays, c'est tel ou tel des microbes banaux qui devient prédominant, et qu'il s'agit dès lors de chercher non le bacille spécifique, mais le bacille prédominant de l'épidémie donnée. Mais à quoi se réduit alors le rôle des

autres bacilles qui, sans l'action prépondérante de celui-ci, ne peuvent rien? et ce dernier ne devient-il pas dans ces conditions vraiment spécifique pour le pays donné?

Ciechanowski et Nowak ont vu sur les coupes des streptocoques, tandis que par les cultures, ils n'ont isolé que le colibacille; ces résultats discordants ôtent toute valeur à ces recherches.

D'une façon générale, on peut dire que la présence de streptocoques et des microbes habituels de l'intestin n'a rien d'étonnant, les premiers étant très répandus et venant se multiplier facilement partout où ils trouvent une plaie, une excoriation, une porte d'entrée quelconque. Mais comme aucun des auteurs qui en parlent n'a cherché en même temps le bacille spécifique de la dysenterie ou les amibes, la question de la valeur pathogène des agents qu'ils décrivent nous semble jugée. Seul parmi les partisans du polymicrobisme banal, Ascher a cherché des amibes et dit ne pas en avoir trouvé, mais comme il n'a pas examiné les selles fraîches, son assertion perd de sa valeur.

Abcès du foie. — Cette complication de la dysenterie est très fréquente, mais presque exclusive à la dysenterie amibienne : d'après la statistique de Councilman et de Lafleur, on trouve aux Indes, sur 1 429 cas de dysenterie, 306 abcès du foie (1/5). A Alger, la proportion diffère peu : 180 sur 1 000 (1/6). C'est aux microbes pyogènes qu'on attribue généralement la production des abcès du foie chez les dysentériques. Cette opinion ne nous paraît pas justifiée.

Dans le contenu de ces abcès, on a trouvé, et nous allons essayer de le prouver, soit des *amibes seules* (Curnow, Osler, Peyrot et Roger, Buxton, Manner, Marchoux, Poteïenko, Kruse et Pasquale, Rogers), soit des *amibes et des bactéries diverses* (Harris, Dock, Kartulis, Kruse et Pasquale), soit des *bactéries seules* (Veillon et Jayle, Councilman et Lafleur, Pancini, Zancarol, Nasse); enfin on a également noté fréquemment des abcès *stériles* (Laveran, Achard, Netter, Rendu, Zancarol, Eichenberg, Councilman, Calmette).

Selon la présence de tel ou tel agent, on a rattaché les abcès du foie à une embolie parasitaire, à une infection secondaire, à l'action des toxines.

Le passage et l'arrivée des amibes au foie ne doit pas nous étonner, puisque ces parasites ont été vus (Koch, Harris) dans les vaisseaux. Le rapport entre les amibes et les abcès du foie semble être démontré par ce fait qu'on observe des abcès multiples dont le siège correspondait aux points où aboutissent les ramifications portes ou bien à leur point d'origine, et qu'une fois on a trouvé des amibes dans un thrombus de la veine porte. Rogers qui a récemment fait une étude détaillée de cette question, basée sur un grand nombre d'observations, dit que dans la majorité des cas, l'amibe est le seul parasite qu'on y trouve, mais que souvent il faut la chercher dans la paroi de l'abcès, avec une curette.

Si l'on y trouve aussi des bactéries, il n'y a là rien qui puisse nous étonner, la porte leur étant pour ainsi dire tout ouverte pour qu'elles

arrivent de l'intestin. Mais cette infection est tout à fait secondaire tout comme elle l'est dans la cholécystite déterminée par ces bacilles, et c'est seulement dans ces cas-là que la poche des abcès contient du pus proprement dit. Par contre, la majorité des auteurs insistent sur ce point que généralement ce *contenu* n'est pas formé par du pus, mais par la fonte ou la liquéfaction des produits nécrosés. Harris le compare à la matière caséeuse; cet aspect a été également noté par Lesage dans la dysenterie coccobacillaire expérimentale et Flexner a provoqué par son bacille des foyers de nécrose de coagulation. Cette nécrose de coagulation du foie est analogue à celle que provoquent les agents pathogènes de la dysenterie dans l'intestin.

A quoi est due cette nécrose et comment les amibes et les bacilles provoquent-ils l'abcès ? C'est à une toxine nécrosante qu'il faut, croyons-nous, les attribuer ; cette toxine, sécrétée par les amibes ou plus rarement par les bacilles spécifiques, peut agir à distance, étant sécrétée dans l'intestin et apportée par le courant porte, ou bien sur place, sécrétée dans le foie même, lorsque ce sont les amibes qui y arrivent. Selon que le foie est intact ou plus ou moins altéré, et selon la quantité de ces toxines, le foie restera indemne ou bien succombera dans la lutte. Cette hypothèse permet d'expliquer la fréquence plus grande des abcès dans les pays chauds, où le *foie tropical* devient facilement vulnérable et dont les toxines peuvent avoir raison avec beaucoup plus de facilité. De même encore on s'explique la fréquence beaucoup plus grande des abcès chez les dysentériques alcooliques, le parenchyme hépatique de ces derniers étant plus ou moins lésé. La rareté de l'abcès chez les enfants corrobore également notre hypothèse, car elle peut s'expliquer par l'intégrité généralement parfaite du foie chez ces derniers.

III. — DYSENTERIE A BALANTIDIUM

Nous serons brève sur ce point, quoique cependant le nombre d'observations soit relativement assez élevé. Les premiers cas ont été signalés par Malmsten, après lui des observations analogues ont été publiées par Eckekranz, Belfrage, Wissing, Treille, Raptchevsky, Afanassiev, Runcberg, Gourvitch, A. Soloviov, Tchitchouline, Saveliev. Ce dernier donne un relevé des observations publiées jusqu'ici et qui sont à cette date (1901) au nombre de 79, réparties ainsi :

Russie :		*Autres pays :*	
Dorpaty-Souriev	13	Suisse	22
Finlande	13	Cochinchine	6
Saint-Pétersbourg	12	Italie	5
Varsovie	1	Amérique	2
	39	Allemagne	3
		Afrique	1
		Iles de la Sonde	1
			40

La plupart des auteurs notent dans la dysenterie balantidienne des selles muco-sanguinolentes, particulièrement fétides, du ténesme, des coliques, s'accompagnant de dénutrition générale et de cachexie souvent mortelle. Mais la preuve anatomique de l'action nocive des balantidiums manque dans la plupart des cas et seule l'observation de N. Soloviev fournit un appui très important à cette théorie. Dans un cas de dysenterie, avec Balantidia dans les selles, dans les cas où l'autopsie peut être faite 7 heures après la mort, il a trouvé des ulcérations typiques du gros intestin. A la coupe on y voyait des balantidia en grand nombre, surtout dans les parties superficielles des parois nécrosées. L'absence de ces parasites dans les parties plus lésées et l'infiltration inflamma- toire au niveau de leur siège, infiltration proportionnelle à leur nombre, semble bien indiquer qu'ils y ont pénétré pendant la vie; les Balantidia se trouvaient également dans les fentes et vaisseaux lymphatiques et sanguins. L'infiltration accompagnée de Balantidia s'étendait jusqu'à la musculeuse, et la sous-séreuse même était souvent détruite loin des lésions visibles à l'œil nu.

Les lésions les plus étendues siégeaient dans la sous-muqueuse, c'est donc par là qu'a dû commencer la nécrose.

Se basant sur ces pièces anatomiques, Soloviev conclut que le Balantidium coli pénètre dans la paroi intestinale par les espaces interglandulaires, se multiplie dans la sous-muqueuse et amène sa mortification, d'où troubles de nutrition et ulcérations.

Quoique cette observation paraisse très probante, elle demande de nouvelles confirmations, avec élimination de tout autre agent bactérien possible, pour qu'on puisse, dès aujourd'hui, définitivement admettre l'action pathogène du Balantidium coli dans la dysenterie.

Les essais d'infestation balantidienne, par voie buccale ou rectale, faits par Eckekranz, Mme Lavrovskaïa, Raptshevsky, Wising, n'ont pas donné de résultats.

IV. — DYSENTERIE A BACILLE SPÉCIFIQUE

Il nous reste à passer en revue les travaux concernant la dysenterie à bacille spécifique, forme de dysenterie qui a des caractères cliniques, anatomiques et étiologiques propres.

La première mention d'un bacille spécifique appartient à Besser (1884), qui aurait isolé un microcoque spécial; mais ses expériences n'ont donné de résultat positif que si l'on provoquait préalablement chez les animaux en expérience la diarrhée par injection d'eau ammoniacale; cette condition diminue évidemment la valeur spécifique du microcoque; d'autre part, la technique suivie par l'auteur ne paraît pas à l'abri de tout reproche au point de vue de la pureté des cultures.

Quant au bacille décrit par Klebs (1887), cet auteur en donne trop

peu de caractères pour qu'il soit possible de se baser sur sa description; les essais d'inoculation ont échoué entre ses mains.

Il n'en est pas de même dans la description faite en 1888 par MM. Chantemesse et Widal. Ces auteurs ont, en effet, eu l'occasion d'étudier cinq cas de dysenterie contractée dans les pays chauds. A Alger ils ont pratiqué l'autopsie d'un sujet mort en pleine poussée suraiguë de dysenterie. L'autopsie fut faite quelques moments après la mort et les lésions qu'ils y ont trouvées étaient caractéristiques. Dans les selles de ce malade pendant la vie, dans les parois du gros intestin à l'autopsie, dans les ganglions mésentériques et même dans la rate, Chantemesse et Widal ont trouvé un bacille spécial qu'ils ont pu cultiver et isoler. Le même microbe fut trouvé par ces auteurs et cela d'une façon constante dans les selles des quatre autres sujets atteints de dysenterie qui étaient en traitement à Paris à cette époque. *Ce microbe n'a jamais pu être décelé dans les garde-robes des sujets sains.* Il avait des caractères morphologiques, biologiques et pathogéniques propres sur lesquels nous reviendrons.

A l'autopsie de leur dysentérique MM. Chantemesse et Widal ont trouvé un épaississement considérable des parois du gros intestin au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Les glandes intestinales étaient augmentées de volume et atteintes de catarrhe; par places elles étaient comme abrasées. Le tissu conjonctif interglandulaire avait proliféré.

A la surface de la muqueuse on trouva des microbes en grand nombre, de même que dans les culs-de-sac glandulaires et entre les glandes en tubes. La celluleuse épaissie et enflammée était farcie de ces micro-organismes. On en trouva aussi dans les ganglions mésentériques.

Les fragments de la muqueuse du côlon et des ganglions mésentériques ensemencés sur différents milieux de cultures ont donné quelques colonies de cultures pures du microbe en question.

Morphologiquement c'est un bacille de 1 à 3 μ de longueur, légèrement ventru, à extrémités arrondies. Il se présente ordinairement isolé ou quelquefois par paires. Il est très peu mobile et il est difficile de dire s'il s'agit de mobilité propre ou de mouvements moléculaires actifs. Il ne liquéfie pas la gélatine ni dans la profondeur ni à la superficie. Sur la gélose inclinée ses colonies forment une pellicule brunâtre qui se développe peu et ne s'étend jamais jusqu'aux parois du tube.

Ils poussent avec énergie sur l'eau de Seine stérilisée.

Sur les plaques de gélatine il se développe à la température ordinaire et forme des colonies d'aspect spécial qui permet de le distinguer. La colonie semble constituée par deux cercles concentriques, l'intérieur un peu plus foncé, l'extérieur un peu plus clair à contours plus réguliers. Les cultures plus vieilles sur gélatine prennent un

aspect blanchâtre et granuleux. Jamais on n'a vu de spores. Sur la pomme de terre ces bacilles donnent des colonies jaunâtres légèrement sèches et peu luxuriantes. Ils poussent aussi sur la gélose et dans le bouillon. *Pas de formation d'indol.* Pas de formation de gaz au bout de 24 heures dans l'eau peptonée gélosée glucosée, ce qui les différencie du colibacille. *Ils ne prennent pas le Gram.*

Inoculation aux animaux. — MM. Chantemesse et Widal ont expérimenté avec des cultures pures sur le cobaye soit par l'injection buccale, soit par l'inoculation dans l'intestin, soit par l'injection intra-péritonéale. Mais c'est l'inoculation intra-intestinale après laparotomie qui donne les résultats les plus significatifs. Sur des animaux sacrifiés au bout de huit jours, MM. Chantemesse et Widal ont trouvé la première partie du gros intestin très épaissie et la cavité intestinale remplie de diarrhée liquide contenant le microbe. La membrane muqueuse était gonflée, ecchymosée, ulcérée, les follicules clos étaient hypertrophiés, ainsi que les ganglions mésentériques. A l'examen microscopique les lésions apparaissaient disséminées par foyers isolés les uns des autres. Les régions malades montraient un catarrhe intense des glandes intestinales. Entre les tubes glandulaires on voyait pénétrer dans l'intérieur des tuniques intestinales un grand nombre de bacilles qui allaient former des foyers entre la muqueuse et la celluleuse. Ces foyers avaient un volume variable, ils étaient abondants dans quelques follicules clos. La semence prise au niveau de ces points donnait des cultures pures du bacille inoculé huit jours auparavant. Le foie présentait trois foyers dans lesquels le parenchyme était devenu jaunâtre. Sur les coupes colorées au bleu de méthylène en solution ammoniacale, on constatait une nécrose de coagulation au centre des espaces portes, et dans les capillaires adjacents, des microbes semblables aux bacilles inoculés.

La présence du bacille que les auteurs décrivent dans les parois intestinales, les ganglions mésentériques et les organes profonds d'un homme ayant succombé à une poussée aiguë de dysenterie, sa constatation dans les selles de cinq dysentériques, son absence dans les garde-robes de l'homme sain, les lésions qu'il fait naître dans l'intestin et les viscères du cobaye plaident en faveur de sa spécificité.

Grigoriev décrit plus tard (1891) un bacille isolé de la muqueuse intestinale et des ganglions dysentériques, et il le considère comme identique à celui de Chantemesse et Widal; toutefois comme il donne sur la pomme de terre une culture épaisse et que sa culture dégage une odeur fétide, il est bien difficile de l'identifier au bacille précité.

Le bacille isolé par Korn (1892) est un peu mobile, liquéfie la gélatine, donne sur pomme de terre une culture épaisse, modifie le lait d'une façon particulière, prend le Gram; les inoculations sont restées, comme dans les expériences de Grigoriev, sans résultat.

Ogata aurait également isolé au Japon un bacille spécifique de la dysentrie qui, injecté sous la peau ou dans le rectum, ou introduit par la bouche, provoquerait des selles muqueuses, des ulcérations et des hémorrhagies intestinales, des indurations du foie et la tuméfaction des ganglions mésentériques. Ce bacille pathogène liquéfie la gélatine, ne se décolore pas par le Gram et est très mobile, tous caractères qui le distinguent du bacille de Chantemesse et Widal.

En 1895-1896 ont paru en Italie des travaux intéressants sur le sujet qui nous occupe. Celli, Vallenti et Fiocca ont étudié 162 cas de dysenterie épidémique en Italie et en Égypte.

Ils commencent par constater qu'il existe des cas où l'on ne trouve pas trace d'amibes, et qu'on peut provoquer la dysenterie sans trace de ces derniers en injectant des selles dysentériques dont les amibes ont été tuées par la chaleur et qui ne contiennent que des bactéries et des toxines. Ils disent en outre avoir constaté la présence, dans les selles dysentériques, d'un colibacille spécial accompagné de diverses autres espèces bactériennes, notamment d'un streptocoque et du proteus, dont l'action concomitante transformerait te colibacille en variété *bacterium coli dysentericum*, à toxicité spécifique. Cette variété colibacillaire élabore une toxine capable de provoquer la dysentérie typique, après son introduction *sous-cutanée* ou intrabuccale; cependant, dans cette dernière voie d'infection la maladie présente une évolution rapide, et la localisation intestinale peut alors faire défaut.

Par contre, la toxine, introduite par voie buccale, semble être détruite dans l'estomac tandis que, injectée sous la peau, elle exerce une action élective sur la muqueuse intestinale, y provoquant la nécrose superficielle et l'ulcération par chute de l'eschare. Mais la sous-muqueuse et la musculeuse sont épargnées, ainsi que les follicules clos. La chute de l'eschare ouvre la voie aux agents bactériens de l'intestin qui s'insinuent entre les parties nécrosées, c'est ce qui rend compte de la prétendue multiplicité des bactéries pathogènes de la dysenterie. Les lésions produites par les toxines sont identiques à celles que provoquent les cultures ou les selles dysentériques injectées. La stérilité du sang du cœur prouve bien qu'il ne s'agit pas de septicémie, mais de *toxémie*. L'action générale de la toxine varie avec la dose, et à dose élevée, elle est très *hypothermisante* et provoque un amaigrissement rapide (cet état correspondrait à la forme algide de la dysenterie spontanée). Son *action locale* se traduit par l'hémorrhagie au point inoculé, et la formation d'*abcès* nécrotique, à *pus stérile*, analogue aux abcès du foie des dysentéries à amibes. D'autre part, aucun des microbes concomitants ne provoquait ces lésions. La dysenterie serait ainsi une *infection intestinale spécifique primitive, avec infection ulcérative secondaire par les microbes pyogènes*. Morphologiquement rien ne distingue le bacille colidysentérique du colibacille. Enfin, dans leur

dernier travail Celli et Vallenti notent que la toxine isolée par eux est une toxoprotéine, et disent avoir pu immuniser l'âne. Se basant sur la séro-réaction ils considèrent leur bacille comme identique à celui de Shiga; toutefois comme le bacille colidysentérique de Celli développe — faiblement, il est vrai. — des gaz sur la gélose glucosée et coagule — faiblement aussi — le lait, et que dans son travail paru en 1902. Celli décrit son bacille comme mobile, cette identité ne nous paraît pas admissible.

Les premières recherches de Shiga sur le bacille spécifique de la dysenterie remontent à 1897-1898; il a trouvé à cette époque dans les selles de 36 dysentériques un bâtonnet court, arrondi aux extrémités, à *mouvements* lents, ressemblant morphologiquement au bacille d'Eberth et donnant aussi des formes d'involution. Il se *décolore* par le Gram et il ne donne pas de spores.

Sur gélose il forme au bout de 24 heures des colonies arrondies, humides, bleuâtres par transparence, prenant ensuite des formes irrégulières.

Sur plaque de gélatine il donne des colonies à contours nets, jaunâtres, finement granuleux, d'aspect folié et ne formant pas de pellicules. Les superficielles et les profondes ont à peu près le même aspect. Au bout de quelques jours la partie centrale devient plus foncée et la périphérique plus claire. *La gélatine n'est pas liquéfiée.*

Sur la pomme de terre il forme un enduit à peine apparent, sec, blanc, devenant au bout de quelques semaines brun rougeâtre.

Il ne *coagule pas le lait*, ne fait *pas fermenter* le glucose, ne donne *pas d'indol.*

L'auteur a trouvé ces bacilles dans les déjections de 34 de ses 36 malades et deux fois dans la paroi intestinale; mais jamais il ne les a constatés dans les selles des sujets sains ou atteints d'affections intestinales autres que la dysenterie (fièvre typhoïde, diarrhée tuberculeuse, béribéri). Ces bacilles agglutinaient par le sérum des dysentériques, tandis que les autres bactéries isolées de ces fèces n'agglutinaient pas. D'autre part il n'est pas agglutiné par le sérum de sujets sains, ni par celui d'autres malades. Injectées dans le péritoine les cultures de ces bacilles provoquent des hémorrhagies de la paroi intestinale colorant aussi les selles.

La culture stérilisée injectée à l'homme provoque des phénomènes généraux et une infiltration locale, douloureuse à la pression. Le sérum de ce sujet agglutine au bout de 10 jours. Le bacille semble donc être bien spécifique et pathogène.

Depuis cette époque, Shiga a poursuivi ses études et précisé divers points importants de la question. D'après la description qu'il donne de son bacille, ce dernier se présente sous forme de bâtonnets, à extrémités arrondies, le plus souvent isolés, rarement couplés. Leurs

mouvements sont extrêmement faibles. Ils ne présentent que de légers changements de position, de sorte que ces mouvements se distinguent difficilement des mouvements moléculaires. Shiga n'a réussi qu'une seule fois à colorer vaguement quelques flagella terminaux. Il n'a pas vu de formation de spores.

Ces bacilles se colorent facilement par les couleurs d'aniline et *ne prennent pas le Gram.* Ils sont des anaérobies facultatifs, mais se développent même en présence d'oxygène. La température optima est celle de l'étuve mais ils poussent cependant assez bien à la température de la chambre. Ils ne *liquéfient pas la gélatine.*

En culture sur plaques de gélatine, les colonies profondes sont arrondies, punctiformes, nettement circonscrites; à un faible grossissement, ils sont d'une coloration jaune brunâtre, finement granuleuse, à bords arrondis ou en pierre à aiguiser.

Les colonies superficielles sont plus grandes, à bords irréguliers. Sur les plaques de gélatine ordinaire (à 10 p. 100) les colonies superficielles se disposent souvent en forme de *feuilles de vigne,* particularité signalée par Shiga pour la première fois à ce moment. Mais si la teneur en gélatine est plus considérable (15 à 20 p. 100) il n'y a pas de différence de forme entre les colonies superficielles et profondes.

En culture sur gélatine par piqûre, se développe tout le long de la piqûre une strie blanchâtre.

Sur gélose inclinée, comme pour le bacille typhique, le bacille dysentérique se développe moins bien que les espèces colibacillaires. Après un séjour de 24 heures à l'étuve il se forme des colonies petites et minces, rondes, blanchâtres, humides à l'éclairage direct, bleuâtres par transparence et un peu translucides. Au bout de 2 jours elles sont formées d'une zone centrale foncée et d'une zone périphérique à contour net. Après plusieurs jours les colonies deviennent plus épaisses, gris blanchâtre et filantes. Sur la gélose glycérinée le bacille pousse un peu moins bien que sur la gélose simple. Sur le sérum il pousse aussi sans le liquéfier.

Sur gélose en stries, le développement est uniforme le long de la strie (le bacille typhique forme une colonie s'élargissant en bas, s'effilant vers le haut et de forme triangulaire, ce qui le distingue du bacille de la dysenterie).

Sur gélose glucosée, il se forme une bande gris blanchâtre tout le long de la ligne de piqûre. *Pas de développement de gaz.*

Dans le bouillon, il produit un trouble uniforme avec dépôt. Pas de voile à la surface. *Pas de réaction d'indol.*

Dans le bouillon glucosé, la réaction de fermentation est négative.

L'eau peptonée lactosée tournesolée ne devient rose ou rougeâtre qu'au bout de deux jours. *Il ne coagule jamais le lait.*

Dans l'eau peptonée, pas de réaction d'indol.

Dans le petit-lait tournesolé, au bout de un à trois jours de séjour à l'étuve la réaction devient faiblement acide; au bout de cinq à sept

jours, elle redevient alcaline et prend peu à peu une coloration bleue plus foncée.

Sur la pomme de terre, suivant les caractères de cette dernière, le développement du bacille est variable; tantôt invisible, tantôt très faible, formant un gazon brunâtre ou blanchâtre. Le premier cas s'observe si la réaction du milieu est acide, le dernier lorsque la pomme de terre a été mise dans une solution de sel marin ou de bicarbonate de soude et présente une réaction neutre ou alcaline (le bacille typhique se développe d'une façon analogue dans les mêmes conditions).

On trouve le bacille de la dysenterie, dès la fin du premier septénaire, presque à l'état pur dans les déjections fraîches composées de mucus et de sang. Au début de la maladie la présence de ces bacilles dans ces selles est difficile à démontrer par les cultures. On y arrive cependant parfois, si les selles sont déjà muqueuses. D'une façon générale leur présence dans les selles est subordonnée à la marche du processus, leur nombre variant selon la période. Les bacilles sont très virulents et possèdent un pouvoir agglutinatif très élevé.

Le bacille se trouve dans la muqueuse intestinale en très grand nombre ou presque en culture pure dans les foyers récents catarrhaux ou diphtériques et dans les couches plus profondes du processus ulcératif, tandis que dans les parties superficielles des processus plus anciens, ils sont submergés par le colibacille et d'autres micro-organismes. On les trouve aussi souvent dans les ganglions mésentériques engorgés. Par contre Shiga ne les a pu trouver dans la rate et le foie ni à l'examen microscopique, ni par culture. L'urine, le sang des malades et le lait étaient toujours stériles.

Shiga a cherché la séroréaction sur des centaines de dysentériques et a trouvé que le plus souvent cette réaction est en raison directe de la gravité de la maladie : certains échantillons du sérum agissent encore à 1/30 ($A_1 = 130$) mais le plus souvent à 1/20-50 ($A_1 = 20\text{-}50$). Rarement dans la dysenterie très légère la réaction était négative ($A_1 < 10$). Les essais répétés d'agglutination avec le sang des sujets bien portants ou atteints d'autres maladies ont toujours été négatifs avec une dilution à 1/10. Par contre, il a trouvé une fois que le sang d'une malade autrefois atteinte de dysenterie avait encore une réaction très nette au bout de huit mois. Cette réaction ne peut cependant pas être utilisée dans un but diagnostique, car elle est presque toujours négative dans les cas légers ou incertains.

En ce qui concerne les oscillations du pouvoir agglutinatif du sang pendant l'évolution de la maladie, on peut dire d'une façon générale que l'augmentation rapide du pouvoir agglutinatif est d'un pronostic favorable et qu'au contraire l'augmentation lente et graduelle ou même nulle de ce pouvoir agglutinatif est l'indice d'un pronostic fâcheux ou douteux, ou bien de la tendance à une chronicité très prononcée.

Ce bacille se trouve surtout en grand nombre dans les selles glairo-muqueuses, mêlées à du sang frais. Ces grumeaux, ensemencés sur gélose inclinée, donnent au bout de vingt-quatre heures des colonies; on en choisit les moins développées et les plus transparentes pour faire : 1° une épreuve de l'agglutination dans une goutte pendante avec le sérum immunisateur (la solution de 1/40-50 est la plus appropriée); 2° la culture sur gélose glucosée et 3° dans le lait.

Si *l'agglutination se produit immédiatement, s'il n'y a pas formation de gaz et si le lait n'est pas coagulé, on est sûr qu'on a affaire au bacille de la dysenterie*, car tous ces caractères le mettent à part pour ainsi dire des autres bacilles qu'on trouve dans les selles des dysentériques.

Dans les selles des dysentériques on trouve encore assez souvent des bacilles agglutinés aussi bien par le sérum immunisateur qu'avec le sérum normal, tandis que les bacilles de la dysenterie ne le sont qu'avec le sérum dysentérique et les sérums immunisateurs.

Dans les cultures il est difficile de distinguer le bacille dysentérique du typhique si ce n'est par leurs mouvements : le bacille typhique se meut, comme on sait, très rapidement, tandis que le bacille de la dysenterie a de très petits mouvements sur place.

Quant à l'évolution de la maladie, le sérum en prolonge la durée dans les cas mortels et l'abrège dans les cas à terminaison favorable. Sur les 298 cas traités par le sérum, la durée moyenne était de vingt-cinq jours pour les cas favorables et de seize pour les cas terminés par la mort, tandis que des 212 cas traités par les médicaments, elle était de quarante jours pour les premières et de onze jours pour les dernières. Le sérum diminuait donc d'un tiers environ la durée pour les cas qui doivent guérir et augmente d'autant environ les cas à issue fatale. La mortalité a en général diminué par la sérothérapie en moyenne de 1/3, en comparaison avec celle par la médication ordinaire, et est tombée jusqu'à la moitié du minimum de la mortalité ordinaire.

De toutes ces recherches Shiga conclut que le bacille de la dysenterie ou ses toxines (culture dans bouillon filtré) a un pouvoir hémorrhagipare. Chez les animaux (lapin surtout) surviennent des hémorrhagies multiples comme on en voit dans les cas graves de dysenterie.

Le bacille de la dysenterie est agglutiné *exclusivement* par le sang de dysentérique. L'action des toxines est très nette. La réaction de Pfeiffer est surtout nette chez les dysentériques convalescents. Le sérum immunisateur a des propriétés curatives et préventives.

Shiga a comparé son bacille à ceux que lui ont envoyés Flexner (Manille, forme aiguë) et Kruse, et n'a trouvé aucune différence entre ces trois sortes de bacilles. D'après Shiga, Flexner reconnaît que le bacille de Kruse est aussi un peu mobile et que son bacille, à lui, Shiga, a la forme en feuille de vigne, en cultures superficielles, si la teneur en gélatine est faible (10 p. 100).

Dans son étude des réactions bactéricides et d'agglutination, Shiga

(1902) démontre l'identité parfaite des bacilles de Kruse des deux provenances avec celui du Japon de Shiga. Cette méthode étant la plus probante, l'identité de la race originelle du Japon (1897) et du bacille de Kruse (1900) n'est plus douteuse.

Le sérum immunisateur antidysentérique obtenu du cheval en 1898-1900 est *très actif* et le *premier sérum* de ce genre dont on a démontré la possibilité d'être *complété* par le sérum humain.

Les différentes races bactériennes peuvent avoir un récepteur un peu différent. Par un passage prolongé dans le lait on peut obtenir une certaine modification dans la façon dont se comportent les récepteurs d'une race dysentérique.

Flexner qui étudia la dysenterie d'abord à Manille, a également décrit le bacille en question. Il a isolé deux microorganismes ; le type I et le type II. Le type I est un bacille offrant les mêmes dimensions que le colibacille isolé ou couplé, à extrémités arrondies; il présente une *mobilité modérée;* l'épreuve de *Gram est négative.* Il pousse aussi bien à la température de la chambre qu'à celle de l'étuve. Les colonies sur gélatine ressemblent à celle du bacille d'Eberth ; la *gélatine n'est pas liquéfiée.* Au bout d'un mois, la surface de la culture devient humide et moins translucide.

En strie sur gélatine, la culture se développe le long de la ligne, et très peu en surface.

La *strie sur gélose* donne une culture de 2 à 3 centimètres, à bords dentelés. Sur la *pomme de terre*, la culture forme au bout de quelques jours une saillie jaune pâle. Si la pomme de terre est mauvaise, il se forme une membrane humide ressemblant à la culture du bacille d'Eberth.

Les cultures sur *glucose, sucre, lactose, saccharose ne fermentent pas ;* cependant dans la glucose il se développe un peu d'acide carbonique. Dans le *bouillon,* il se forme un léger trouble et un dépôt, mais pas de pellicule.

Le petit *lait tournesolé bleuit* légèrement au bout de 24 à 72 heures ; après 6 jours, les gaz aléalins se dégagent jusqu'à ce que tout bleuisse.

Le lait n'est pas coagulé.

L'*indol* est produit quelquefois ; même dans le bouillon non glucosé, il peut ne pas se former.

En ce qui concerne la séro-réaction, dans deux cas de Porto-Rico, le bacille a donné la réaction positive, tandis qu'avec le sang de dysenterie amibienne, il n'agglutine pas. Le bacille est agglutiné par le sérum de dysentériques aigus.

Le bacille de Flexner est pathogène pour le cobaye, le lapin et la souris ; sa virulence s'atténue avec le temps.

Dans la dysenterie aiguë, il se rencontre en grand nombre et diminue lorsque l'affection guérit ou passe à la chronicité. Il fait défaut dans la dysenterie chronique amibienne de Manille.

Injectée par voie intrapéritonéale, la culture du bacille provoque un exsudat trouble, la congestion des organes ; chez le cobaye, Flexner a en outre observé le gonflement des plaques de Peyer et parfois l'aspect pointillé noir rappelant celui des lésions typhiques anciennes (barbe mal rasée), Dans le foie, il a provoqué des *foyers de nécrose de coagulation*. Il a en outre constaté la présence des bacilles dans l'exsudat, dans le *cœur* et la rate.

L'*ingestion* des cultures ne provoque rien, à moins qu'elle ne soit précédée de neutralisation du suc gastrique ; dans ce cas, la mort est possible.

Les *cultures stérilisées* sont toxiques et peuvent provoquer la mort après cachexie.

Les propriétés du type II sont analogues à celles du groupe colibacillaire, se distinguant par la rapidité de formation de CO^2 ; il donne l'indol.

En résumé, dit Flexner, la dysenterie peut être due soit au bacille dysentérique, soit à l'amibe.

La dysenterie *bacillaire* peut être aiguë ou *chronique ;* cette dernière présente des fausses membranes, de l'épaississement considérable de la muqueuse, dénudée par places et d'aspect ardoisé ou pigmenté.

La *forme bacillaire aiguë* se distingue par les lésions de nécrose de coagulation de la muqueuse, qui est plus atteinte que la sous-muqueuse. Les bacilles sont nombreux dans la première et font défaut dans la sous-muqueuse infiltrée et épaissie. Aussi Flexner est-il convaincu que la lésion de la sous-muqueuse est de nature toxique.

En outre Flexner se basant sur les propriétés morphologiques, culturales et pathologiques de son bacille, conclut que ce dernier est identique à celui isolé par Shiga au Japon, les deux pouvant être désignés d'après lui, sous le nom de b. *dysenteriæ*.

Strong qui a étudié, sous la direction de Flexner, l'épidémie des Philippines a eu le courage de contrôler la spécificité du bacille de Flexner sur un condamné à mort. Après lui avoir administré un verre d'eau de Vichy, il lui inocula la culture du bacille et provoqua dès le lendemain la dysenterie, dit-il. Comme le sujet devait néanmoins être exécuté après cette expérience, il est permis de garder quelque doute sur la nature de cette diarrhée, à la production de laquelle un élément psychique d'une certaine importance pouvait ne pas être étranger.

Sur 246 cas cliniquement observés par Strong, il y eut 50 cas de dysenterie amibienne et 3 de cause mixte ; sur les autres, il a obtenu l'agglutination dans 71 cas ; nous ne trouvons pas de renseignements sur les 120 autres malades. En outre des 71 cas à séro-réaction positive, le bacille n'a été isolé des selles que 21 fois.

Pour Strong, seul le séro-diagnostic peut permettre de distinguer cliniquement les deux variétés de dysenterie.

En 1902, Flexner s'étant procuré des cultures du bacille de Shiga

et de celui de Kruse en fit une étude comparée. Il a donc en tout examiné les bacilles : 1° de Kruse, obtenus en Allemagne; 2° de Shiga, du Japon; 3° les siens et ceux de Strong, provenant de : *a*) Manille; *b*) de Porto-Rico et *c*) de Philadelphie.

Tous ces bacilles ont donné des résultats identiques sur les divers milieux employés. En ce qui concerne les cultures sur pomme de terre, Flexner n'a trouvé que des différences minimes entre les divers bacilles, ne consistant qu'en la variabilité de l'étendue de la culture, contrairement à ce qu'a trouvé un peu plus tard Kruse.

L'étude *morphologique* permet, il est vrai, de reconnaître quelques légères différences de longueur et de diamètre, mais peut-être dues en partie au milieu et à la température. Le bacille de Flexner est *peu mobile ;* tous les exemplaires du même champ ne le sont pas. Les bacilles possèdent des *cils*, et Wedder et Duval en ont trouvé au Kruse, au Shiga, au Strong.

La *séro-réaction*, dit Flexner, ne laisse aucun doute sur la parenté des bacilles du Japon, de Manille, de Porto-Rico, d'Allemagne, et rend probable l'identité de la dysenterie de ces pays avec celle de l'Orient et de l'Allemagne.

En somme, ces recherches montrent que la dysenterie de l'Extrême-Orient, d'Allemagne, des Indes Occidentales, est toujours due au même bacille, agent spécifique de cette maladie.

Wedder et Duval, qui ont plus récemment étudié des cas de dysenterie sporadiques et épidémiques aux États-Unis (Philadelphie, Lancastre et New-Haven), ont constaté qu'elle était due à un bacille ne se distinguant en rien des exemplaires Shiga, Flexner, Kruse, Strong, qu'ils avaient étudiés en même temps. La séro-réaction a également parlé en faveur de l'identité des bactéries; cependant les auteurs remarquent que cette réaction n'apparaît pas dès l'apparition des symptômes cliniques, de sorte qu'on peut trouver le bacille dysentérique dans les selles et ne pas le voir agglutiner (à un moment donné) par le sérum du malade, d'où cause d'erreur possible. De même la disparition de cette réaction peut être brusque et sans rapport avec la présence des bacilles.

Dans son travail paru en 1900 dans le *Centralbl. f. allg. Gesundheitspflege*, Kruse passe sous silence la question des bacilles spécifiques de la dysenterie et ce n'est que dans l'article paru la même année dans le n° 40 de la *Berliner klin. Woch.*, qn'il nous expose pour la première fois les résultats de son étude bactériologique de la dysenterie de nos pays. Dans une épidémie de dysenterie des provinces rhénanes, il a obtenu alors des cultures d'un bacille qui sur *plaques de gélatine* prenaient *la forme de feuilles de vigne;* les colonies plus profondes étaient rondes, plus petites et point caractéristiques.

Sur la *gélose* les colonies ressemblaient à celles du bacille d'Eberth

et ne se distinguaient du colibacille que par leur nombre moindre. Sur la *gélose glucosée* le bacille de Kruse se développe uniformément à la surface *sans former des gaz*. — Sur le lait, la pomme de terre, la gélatine-urine de Piorkovsky, les cultures du bacille de dysenterie sont analogues à celles du bacille typhique, mais la distinction est facile, l'un étant *ventru, épais, immobile*, et l'autre fin et très mobile. La réaction de Gram fait défaut. Souvent la partie moyenne ou une des extrémités se colore moins que le reste. Il n'y a pas de formation de spores. Les *expériences sur les animaux* ont *complètement échoué*, dans le sens de localisation intestinale. Kruse considère néanmoins d'ores et déjà le bacille qu'il a isolé comme l'agent pathogène de la dysenterie de nos pays et lui donne le nom de *bacille de la dysenterie*.

Le sérum des dysentériques agglutine le bacille de Kruse au 7e jour à 1/50 et même à 1/1 000, tandis que le sérum normal n'agglutine qu'à 1/20. Le pouvoir agglutinatif du sérum peut persister pendant une année. Les autres bactéries de l'intestin n'agglutinent ce sérum qu'à un titre très concentré.

A l'autopsie de 8 de ces cas, Kruse a trouvé des fausses membranes et une infiltration qu'il n'avait jamais observée au cours de ses recherches antérieures en Égypte sur la dysenterie amibienne.

Un cas de *dysenterie de laboratoire* observé par Kruse chez un de ses assistants a presque la valeur d'une expérience d'*infection par la culture pure* du bacille de Kruse.

Ayant comparé son bacille à ceux de Flexner et de Shiga, il admet bien une certaine parenté de ces bacilles avec le sien, mais non leur identité parfaite.

Kruse et Weissfeld se sont injecté un centimèlre cube de culture stérilisée dans bouillon et ont eu, à la suite, des *phénomènes généraux et locaux assez graves pendant 8 jours*. Leur sang, qui n'agglutinait pas avant, agglutinait après l'expérience jusqu'à 1/200.

Ayant eu à observer une autre petite épidémie dans une maison d'aliénés, Kruse y a isolé un bacille en tous points analogue à celui qu'il avait déjà isolé, mais qui n'agglutinait pas avec le sérum spécifique, et agglutinait seulement avec celui des aliénés malades ; chaque bacille agglutinait le mieux par le sérum du malade dont il provenait, Kruse en conclut que dans les asiles d'aliénés il existe des affections dysentériformes évoluant cliniquement et anatomiquement comme des dysenteries vraies, mais provoquées par un bacille pseudo-dysentérique. Plus tard il en a isolé six espèces pseudo-dysentériques.

Reprenant de nouveau la question (1902), Kruse dit qu'il y a lieu de distinguer, en outre de la dysenterie amibienne, les variétés suivantes :

I. La dysenterie épidémique de nos pays à bacille spécial ou bacille dysenteriæ germanicæ ; on trouve ce dernier dans les selles de dysenteries vraies d'où il est facile à isoler ; on ne le trouve *jamais* dans l'intestin de sujets sains ou d'autres malades. Le sérum normal l'agglu-

tine rarement comme le sérum spécifique, et ce dernier *toujours* à partir du 7e jour à 1/50, tandis que le sérum des dysentériques à amibes n'agglutine pas. Dans cette catégorie, les *expériences* sur animaux ont échoué ; mais Kruse a observé 2 cas de laboratoire qui peuvent en tenir lieu, chez des personnes manipulant non des selles, mais des cultures pures. Au point de vue anatomo-pathologique, il a trouvé un *catarrhe* du gros intestin avec fausses membranes qui font défaut dans la dysenterie à amibes.

II. La dysenterie des Philippines et du Japon semble être une variété de la dysenterie allemande, mais avec mortalité plus élevée ; elle est due au bacille *dysenteriæ japonicæ*.

III. Les trois formes atypiques isolées par Kruse dans les asiles, diffèrent du Kruse vrai en ce qu'ils n'agglutinent pas par le vrai sérum et qu'ils forment de l'indol. Kruse a déjà trouvé 6 variétés de ce bacille pseudo-dysentérique mais toujours seulement dans les selles de dysenterie atypique.

Enfin, en 1903, Kruse fait connaître les résultats de ses recherches sur la sérothérapie dysentérique. Il remarque que son bacille ne sécrète pas de toxines et que par conséquent il faut chercher non pas un sérum antitoxique, mais un sérum bactéricide qui empêcherait la prolifération des bacilles. Partant de là, il a obtenu un sérum qui lui a donné sur 100 malades un abaissement de la mortalité de 10 à 11 p. 100 à 8 p. 100. Cette diminution était plus marquée chez les enfants (5 p. 100 au lieu de 15 p. 100). La substance qui agit comme bactéricide serait pour Kruse une *antilysine* et non une antitoxine.

La dysenterie amibienne de la pseudo-dysenterie des aliénés n'est pas influencée par le sérum.

Nous avons vu qu'on s'appuie souvent sur la séro-réaction pour le diagnostic différentiel des divers bacilles dysentériques. Martins et Lentz (1902) ont pu appliquer cette méthode à l'étude comparée des races bactériennes dysentériques suivantes : Shiga [Japon), Flexner (Philippines et New-Haven), Kruse (Westphal), 4 races de Doeberitz (Andersen, Przygode, Schwarte et Stratmann), Muller (Gratz), Deycke (Constantinople), Pfuhl (Chine), Strong (Manille). Comme terme de comparaison les auteurs se sont servis das cultures de colibacille et d'Eberth. Ils ont cherché un sérum très actif pour être absolument sûrs des résultats.

Ils ont constaté que les cobayes et les lapins ne peuvent pas servir à l'immunisation par le sérum, étant excessivement sensibles aux toxines dysentériques. Ils n'ont pu obtenir un sérum immunisateur de ces animaux qu'avec le Flexner I.

Les chèvres réagissent aussi très fortement à l'injection des bacilles de Shiga ; contrairement à ce qu'ils ont trouvé chez les cobayes et les lapins, ils n'ont jamais observé d'abcès chez les chèvres. Ils n'ont pas

retrouvé les bacilles dans les selles diarrhéiques des chèvres inoculées. A la 7e injection, le sérum de ces animaux inoculés par le Shiga, agglutinait à 1/500.

L'agglutination, cherchée par le procédé de Pfeiffer et Kolle ou Kolle et Martini, était un peu plus lente à se produire que dans la séro-réaction typhique. Mais dès que l'agglutination commençait, on pouvait voir, en agitant un peu le tube, l'accroissement rapide des amas. Pour contrôler les résultats, Martini et Lentz ont examiné, dans des conditions absolument identiques, le sérum normal de l'homme, de lapins, de chèvres, de sujets atteints de tuberculose intestinale, un sérum très actif cholérique de chèvre (qui agglutinait à 1/5000) et un sérum typhique de chèvre à 1/500. — Il résulte de ces recherches qu'on doit distinguer, au point de vue agglutinatif, deux groupes de bactéries dysentériques: les unes agglutinant à plus de 1/400, et les autres à 1/25, sans représentant de termes intermédiaires, ce qui délimite nettement les deux groupes.

Or fait très important : les races de la première catégorie étaient celles de Shiga, de Kruse et de Flexner (de New-Hawen), aussi Martini et Lentz considèrent ces trois bacilles comme absolument identiques.

Dans la deuxième catégorie, rentrent en plus des races Deycke et des bacilles de Kruse, les bacilles Schmiedecke, Lentz, que Martini et Lentz considèrent comme pseudo-dysentériques à cause de la présence de flagella, — le Flexner I, le Flexner-Manille et le Strong. Les auteurs qui les ont découverts les considèrent comme identiques, assertion à laquelle Kruse et Shiga se sont d'abord joints, mais que Pfuhl et ses collaborateurs considèrent comme non démontrée. Pour Martini et Lentz, les *bacilles de Flexner et de Strong de Manille, sont aussi peu identiques aux Shiga qu'à une race quelconque du groupe I qu'ils ont examiné.* Le sérum de convalescents ne peut pas servir de critérium pour établir la spécificité d'un bacille, car le sérum des malades atteints de tuberculose intestinale agglutine ce bacille à 1/35-60 ce qui prouve que même dans le sang normal ou celui des sujets atteints d'entérite ulcéreuse quelconque, il peut y exister des substances qui sont en état d'agglutiner les différentes races à un degré de dilution assez marqué. Il faut donc obtenir, pour différencier le bacille dysentérique vrai du pseudo-dysentérique, un sérum artificiel agglutinant *au minimum* à 1/300.

En résumé, il résulte de toutes ces recherches que les bacilles de Shiga, Kruse, Müller, Flexner de New-Haven, Pfuhl de Chine et celui de Doeberitz, sont absolument identiques les uns aux autres, tandis que les bacilles de Flexner (Manille), de Strong (Manille), de Deycke (Constantinople), de Kruse provenant des aliénés, sont des espèces différentes. Néanmoins, malgré cette identité ils peuvent présenter quelques légères différences dans la façon de se comporter vis-à-vis des récepteurs des compléments, etc., ceci n'aurait d'ailleurs rien qui pût nous étonner puisqu'on admet bien des différences de race de bacille du choléra.

Cette identité des bacilles de Kruse, Shiga, Flexner vient d'être confirmée à nouveau par MM. Vaillard et Dopter dans leurs recherches si intéressantes; ils confirment en même temps l'identité de ce bacille avec celui de Chantemesse et Widal. Une discussion s'est en effet engagée entre tous ces auteurs au sujet de la priorité de la découverte du bacille de la dysenterie, Celli, Shiga, Flexner, Kruse prétendant chacun être l'auteur de cette découverte, et refusant toute identité à son bacille avec celui des autres. Or il résulte des recherches de Vaillard et Dopter qui ont opéré avec des races de Shiga, de Kruse, de Flexner, de Pfuhl que tous ces bacilles sont bien identiques les uns aux autres et à celui décrit par MM. Chantemesse et Widal. Vaillard et Dopter ont étudié une épidémie de dysenterie à Vincennes et ont pu isoler des selles glaireuses des malades un bacille analogue en tous points à ceux décrits par ces divers auteurs. Ce bacille, toujours accompagné de colibacilles, se développe sur les cultures plus lentement que ce dernier, ce qui permet de l'isoler facilement. Il agglutine par le sérum dysentérique à 1/20-300 (mais jamais avec celui des sujets sains) et le même sérum agglutinait les bacilles de Shiga, Kruse, Pfuhl, Flexner; d'autre part le sérum de sujets atteints de dysenterie chronique ou de diarrhée de Cochinchine n'agglutinait ni aucun de ces bacilles, ni celui de Vaillard et Dopter. Enfin, fait particulièrement intéressant, par l'*injection sous-cutanée de cultures ou bien de toxines* seules de ces divers bacilles, ces auteurs ont pu provoquer, chez divers animaux. des symptômes et des lésions tellement typiques qu'il était impossible de les distinguer de celles de la dysenterie humaine spontanée. Ces recherches montrent donc : 1° qu'il s'agit dans la dysenterie épidémique d'une toxémie et non d'une septicémie, et 2° que les bacilles de Chantemesse et Widal, de Shiga, de Flexner, de Kruse, de Pfuhl sont absolument identiques les uns aux autres. Dans ces conditions la question de priorité que revendiquent les divers auteurs et parmi eux Kruse avec un acharnement d'autant plus déplacé qu'il a été le dernier à s'en occuper, se trouve résolue d'elle-même. Nous avons vu en effet que la première description du bacille a été faite par Chantemesse et Widal et nous ajouterons qu'après ces auteurs qui ont les premiers décrit et signalé la spécificité et l'action pathogène de ce bacille, c'est Shiga qui a été le premier à fournir la preuve de cette spécificité par son étude sur la séroréaction et la sérothérapie de cette affection. Flexner et Strong ont contribué à l'étude de ce bacille par l'étude de la dysenterie des Philippines, tandis que Kruse l'a le premier décrit en Allemagne. Quant au bacille de Celli, sa mobilité et sa propriété de coaguler le lait ne permettent pas de le considérer comme identique aux autres et nous obligent même à croire qu'il n'y eut là qu'une variété légèrement modifiée de colibacille.

Des recherches de ces divers auteurs nous devons conclure qu'à côté de la dysenterie amibienne il existe une autre variété, essentiellement épidémique et contagieuse, se rencontrant, comme la précédente,

sous tous les climats et souvent plus meurtrière que le choléra. Cette forme se caractérise :

a) *Cliniquement* par son évolution rapide et la grande rareté des abcès du foie, même dans les pays chauds.

b) *Anatomiquement* par un épaississement de la paroi intestinale avec production de fausses membranes, un processus ulcératif commençant toujours à la surface de la muqueuse du côlon, se propageant graduellement vers la profondeur et aboutissant à des ulcérations le plus souvent superficielles, mais parfois aussi profondes. Ces ulcérations se distinguent surtout par leur forme irrégulière, leurs bords ni creusés, ni décollés, mais dentelés, leur base indurée. Si les follicules sont pris, c'est toujours secondairement, la muqueuse étant atteinte primitivement. Les ganglions mésentériques sont engorgés.

c) *Étiologiquement* et pathogéniquement cette dysenterie est provoquée par la prolifération excessive dans l'intestin d'un bacille spécial, *bacille dysentérique*, décrit d'abord par MM. Chantemesse et Widal, étudié ensuite par Shiga, Flexner et Kruse. Ce bacille est agglutiné par le sang des convalescents dysentériques, mais surtout par du sérum immunisateur très actif. Ce micro-organisme se retrouve dans le contenu et les parois intestinales, les ganglions mésentériques, la rate et autres parenchymes.

d) *Expérimentalement* l'injection rectale, buccale, sous-cutanée ou intra-péritonéale des cultures pures de ces bacilles provoquent chez les animaux en expérience des lésions intestinales typiques, l'engorgement des ganglions mésentériques, des foyers de nécrose de coagulation dans le foie. Dans les capillaires voisins de ces foyers de nécrose on trouve le même microbe ainsi que dans toutes les autres parties lésées.

e) Pour rechercher *dans les garde-robes et dans l'eau potable le bacille de Chantemesse-Widal* (*bacille dysentérique*) ces auteurs recommandent le procédé suivant :

1° *Matières fécales.* — Celles-ci doivent être examinées aussi fraîches que possible, car le bacille spécifique disparaît au bout d'un certain temps dans les garde-robes conservées. Dans les selles fraîches il faut surtout examiner les petits lambeaux grisâtres qui donnent aux selles l'aspect dit frai de grenouille. Un peu de matière est délayée dans de l'eau stérile où les lambeaux deviennent très visibles. On peut encore, pour recueillir les matières suspectes, se servir d'une instrumentation analogue à celle qui est utilisée pour prendre des cultures de germes diphtériques. Dans un gros tube bouché à l'ouate, on plonge un gros fil de fer terminé par un petit tampon d'ouate ficelé. Le tout après avoir été soumis au four à flamber peut être expédié. Le médecin qui le reçoit peut introduire avec précaution dans l'ampoule rectale du malade l'extrémité de la tige de fer garnie de ouate et pratiquer une sorte de ramonage de cette ampoule. Après quoi le tube et sa tige sont

expédiés à un laboratoire où se fera l'examen. Le coton souillé sera versé dans l'eau peptone, laissé à l'étuve pendant sept ou huit heures et le milieu de culture deviendra un bouillon où l'on cherchera facilement le microbe spécifique.

Avec le lambeau de matières fécales ou avec la culture impure dont nous venons de parler, on fait des ensemencements et des dilutions successives dans des tubes de gélose fondue, gélose ordinaire de laboratoire additionnée de 2 p. 100 de lactose et d'une quantité de teinture de tournesol sensible (environ 1 centimètre cube de teinture par tube).

La gélose versée dans des plaques de Petri à la façon ordinaire et mise à l'étuve laisse se développer des colonies qui, les unes (colibacilles ordinaires) sont roses parce qu'elles ont fait fermenter la lactose et les autres, en particulier le bacille dysentérique, restent bleues. Il est à remarquer que le bacille de Chantemesse-Widal pousse plus lentement que le colibacille. Au bout de vingt-quatre heures, on prend avec un fil de platine les colonies bleues qui sont toujours petites, peu épaisses, transparentes quand elles appartiennent au bacille dysentérique. On les ensemence dans un bouillon qui permettra de faire l'épreuve décisive par la séro-réaction,

Chantemesse a recommandé une méthode de recherche qui s'applique respectivement à la fièvre typhoïde, au choléra, à la dysenterie et qu'il a nommé le gélo-diagnostic. Cette méthode consiste à provoquer *avant l'analyse* la multiplication des germes spécifiques dans la matière soumise à l'analyse et ensuite à séparer de la masse les germes spécifiques en les agglutinant sous l'influence d'un sérum, en les agglomérant en petites masses qui seront plus capables de frapper les yeux que des germes isolés. Pour cela on ensemence un tube d'eau peptone avec la matière qui est soupçonnée contenir le germe en question et on le porte à l'étuve à 37° pendant sept ou huit heures.

Au bout de ce temps la culture est filtrée à travers un papier filtre ordinaire pour arrêter les grumeaux ou pseudo-agglutinations qui se seraient formées. Dans le liquide filtré on verse quelques gouttes de sérum agglutinant (sérum antityphique ou antidysentérique); au bout d'un quart d'heure on porte le tout au centrifugeur et on le centrifuge pendant une minute. Le tube retiré laisse voir au fond un petit amas formé principalement de petites touffes d'agglutination.

On décante le liquide en ne conservant au fond du tube conique que les petits amas. Ceux-ci sont alors délayés dans deux ou trois gouttes de bouillon et jetés sur un filtre de papier posé à plat sur une table.

Ces petits grumeaux sont retenus à la surface de ce filtre; on les recueille en appliquant fermement sur le filtre une surface plane stérile, celle par exemple d'un bouchon de verre. La surface de ce bouchon est alors essuyée en divers points sur la surface d'une boîte de Petri qui a été préalablement recouverte d'une couche solidifiée de gélose lactosée, tournesolée (gélose de Wurtz) et additionnée de deux

gouttes d'une solution aqueuse à 3 p. 100 d'acide phénique. Les plaques de Petri sont laissées à l'étuve pendant dix-huit à vingt-quatre heures et au bout de ce temps l'examen de l'observateur se porte uniquement sur les petites colonies bleues qui subissent alors, pour assurer le diagnostic, l'épreuve du microscope et de la séroréaction.

2° *Eau potable.* — Un litre d'eau potable dans laquelle on recherche la présence du bacille dysentérique est additionné de 30 grammes de peptone Defresne. On laisse à l'étuve pendant vingt heures, on filtre et ensuite on ajoute du sérum agglutinant et on opère comme dans le cas de l'analyse des matières fécales.

A côté de ces divers bacilles, ou plutôt de ce bacille décrit par divers auteurs, nous devons encore mentionner ceux décrits d'une part par Roger, Moreuil et Rieux, et d'autre part par Lesage.

Roger a trouvé dans la dysenterie de provenances diverses, exempte d'amibes, un colibacille spécial qui forme dans le *bouillon* des masses à *odeur fétide*, et qui coagule nettemement le lait en quarante-huit heures, caractères qui différencient nettement ce bacille de celui de Chantemesse, Shiga, Kruse. Il est agglutiné par le sérum de convalescents, tandis que ce dernier reste sans effet sur les autres variétés de colibacille.

D'autre part cet auteur a isolé, au cours d'une épidémie dysentériforme, un bacille ayant quelques analogies avec celui d'Ogata, mais s'en distinguant par la décoloration par le Gram. Un bacille analogue a été décrit par Lemoine, Barbier, Tollemer. Ce bacille est considéré par Roger comme une variété colibacillaire, cause de l'entérite dysentériforme, cette dernière étant une forme bénigne de la dysenterie.

La toxine isolée du bacille colidysentérique a, comme la toxine du bacille de Celli, une action hypothermisante marquée. L'injection des cultures de ce bacille provoque des hémorrhagies, l'épaississement des parois intestinales et des ulcérations typiques, à bords décollés.

Moreuil et Rieux, qui ont également isolé ce bacille, en notent la grande *mobilité*, caractère qui le rapproche encore du bacille de Celli et l'éloigne du bacille de Chantemesse. Ces auteurs ont en outre pu obtenir, à l'aide du bacille de Roger, un sérum curatif et préventif.

Le bacille décrit par Lesage est un coccobacille du genre Pasteurella. L'auteur l'a trouvé dans le sang pendant la vie et après la mort, ainsi que dans les matières fécales et l'abcès du foie. Par son inoculation, il a provoqué une diarrhée sanguinolente, le boursouflement de la muqueuse et des lésions intestinales. Il a également pu provoquer, avec ce bacille, des abcès caséeux du foie. Enfin M. Lesage a pu obtenir, avec les cultures de son cocco-bacille, un sérum éminemment actif contre la dysenterie bacillaire, mais non contre la dysenterie amibienne. Appliqué par M. Galleotti à l'hôpital Saint-Mandrier, de Toulon, ce sérum a fait baisser la mortalité de 45 p. 100.

Tableau comparé des caractères distinctifs des bacilles dysentériques.

BACILLES DE	CHANTEMESSE ET WIDAL	KORN	OGATA	CELLI	SHIGA	FLEXNER	KRUSE	ROGER	LESAGE
Dimension.	1-3 μ	»	Court.	»	Court.	Celle du colibacille.	Épais.	3-4 μ	1-2 μ
Forme.	Ventru.	Bâtonnet court.	Bacille fin.	»	Bâtonnet.	Bâtonnet mince.	Ventru.	Fusiforme.	Coccobacille.
Mobilité.	Très faible.	Légère.	Très mobile.	Mobile.	Très faible.	Modérée.	Immobile.	Mobile.	Mobilité légère en pirouette.
Cils.	Vus par Vaillard et Dopter.	»	»	»	»	existent.	»	»	»
Plaques de gélatine.	Non liquéfiées; tache claire, puis deux cercles concentriques.	Liquéfiées; mêmes colonies à la surface et dans la profondeur.	Liquéfiées.	»	Pas liquéfiées; colonies superficielles en feuilles de vigne sur gélatine à 10 °/₀.	Pas liquéfiées.	Pas liquéfiées; colonies superficielles en feuilles de vigne.	Non liquéfiées, mais avec bulles de gaz.	Non liquéfiées.
Pommes de terre.	Culture jaunâtre, sèche, peu abondante.	Enduit épais, jaune brun.	»	»	Enduit peu apparent, jaune-blanc.	Culture saillante jaunâtre.	Jaunâtre.	»	Nulle.
Indol.	Pas formé.	»	»	»	Pas formé.	Parfois.	»	Odeur putride.	Nulle.
Réaction et Gram.	Négative.	Négative.	Positive.	»	Négative.	Négative.	Négative.	Négative.	Négative.
Lait.	Pas coagulé.	Séparé en deux couches.	»	Coagulé faible et tardive.	Pas coagulé.	Pas coagulé.	Pas coagulé.	Coagulé.	Pas coagulé.
Peptone Gélose glucosée.	Pas de gaz.	Pas de gaz.	»	Pas de gaz.	Pas de gaz.	Fermentation légère.	Pas de gaz.	Fermentation.	»
Spores.	Point.	Point.	»		Point.	»	»	»	»
Expérimentation.	Positive.	Négative.	Positive.	Lésions spéciales.	Nulle, mais agglutine.	Positive, agglutine.	Négative, mais agglutinée.	Positive, agglutine.	Positive, agglutine.
»	(Action d'une toxine Vaillard et Dopter).	»	»	Toxine hypothermisante.	»	»	Pas de toxines.	Toxine.	»

Les preuves de spécificité fournies par Roger, Moreuil et Rieux et par Lesage à l'aide de la séroréaction de la sérothérapie semblent plaider en faveur de l'*autonomie* de ces bacilles. Il serait cependant encore prématuré, croyons-nous, de trancher définitivement cette question, d'autant plus qu'elle demande encore à être contrôlée par d'autres expérimentateurs. Selon que les nouvelles recherches confirmeront ou infirmeront celles de Roger et Lesage, les bacilles décrits par eux garderont leur spécificité autonome, à côté de celui de Chantemesse-Shiga (et il y aura lieu de considérer alors la pluralité du bacille dysentérique), ou bien ils rentreront dans un groupe déjà décrit. En l'état actuel des choses, une seule affirmation est possible, celle de l'existence d'au moins deux variétés de dysenterie : une amibienne, endémique, chronique, se compliquant souvent d'abcès du foie et évoluant de préférence, mais non exclusivement, dans les pays chauds, à lésions anatomiques propres (ulcérations à bords décollés, débutant dans la sous-muqueuse et gagnant ensuite la muqueuse); l'autre à bacille dysentérique, éminemment contagieuse, épidémique, évoluant rapidement, souvent mortelle et caractésisée anatomiquement par l'ulcération non décollée à bords indurés qui de la surface de la muqueuse va dans la profondeur et qui se couvre de fausses membranes.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les lésions du rein et des capsules surrénales, par **L. Hoche**, chef des travaux d'anatomie pathologique à la Faculté de médecine de Nancy, avec la collaboration de **P. Briquel**, préparateur d'anatomie pathologique. Préface de **M. le Pr Cornil**. 1 vol. in-8 illustré de 81 planches photographiques et de 87 figures microphotographiques. Paris, 1904, *Masson et Cie, éditeurs* . . . . 12 fr.

L'ouvrage de M. L. Hoche est à la fois une *Iconographie* complète des maladies du rein et des capsules surrénales et un *Traité* de l'anatomie pathologique de ces organes. Peu de bibliographie, ni de discussions, ni de théories encombrantes, mais une description raisonnée, nette, précise et claire, des altérations rénales examinées à l'œil nu et au microscope, de leur rôle physiologique et pathologique. C'est la mise au point très judicieuse des travaux récents en ce qui concerne les diverses variétés de néphrites albumineuses si variables par leurs caractères anatomiques et suivant les maladies générales, infectieuses ou toxiques qui les produisent; c'est l'étude des néphrites subaiguës et chroniques analysées sans parti pris, abstraction faite des théories et discussions d'écoles; c'est l'analyse des néphrites infectieuses ascendantes ou descendantes, vasculaires ou d'origine vésicale. Puis ce sont les maladies par rétention urinaire, les tumeurs rénales, les lésions des capsules surrénales, etc.; en un mot, toute la pathologie du rein et des capsules qui les coiffent, avec des idées toutes personnelles sur certains points particuliers.

L'illustration de l'ouvrage est entièrement originale. Elle comprend 87 figures microphotographiques et 81 planches photographiques, qui sont la reproduction fidèle de préparations histologiques personnelles et de pièces de grandeur naturelle recueillies aux autopsies dans les hôpitaux de Nancy, et qui en font une *Iconographie* de la plus grande valeur.

Présenté par M. le Pr Cornil, cet ouvrage recevra du public médical un accueil des plus empressés et des plus justement mérités, car le beau livre de M. Hoche, édité avec le plus grand soin, répond à une nécessité reconnue par tous : rendre facile et agréable l'étude de l'anatomie pathologique. Basé sur des faits nombreux et bien observés,

il sera utile aux médecins qui savent déjà comme aux étudiants qui veulent apprendre.

Péritonite sous-hépatique d'origine vésiculaire, dans ses rapports avec la colique hépatique, la pérityphlite, l'appendicite, etc., par MM. **Tripier (R.)**, professeur d'anatomie pathologique à la Faculté de Lyon, et **Paviot (J.)**, agrégé, médecin des hôpitaux. — Petit in-8 (*Encyclopédie scientifique des Aide-mémoire*). Paris, 1904. *Masson et C[ie], éditeurs*. Broché. 2 fr. 50. Cartonné. 3 fr.

Cet *Aide-mémoire* est un exposé synthétique des publications des auteurs sur la pathogénie péritonitique des crises douloureuses abdominales : crise appendiculaire, colique hépatique, crises épigastriques, etc. Ils établissent d'abord la condition commune à ces douleurs, à savoir, la péritonite, que l'on retrouve soit à l'œil nu, soit au microscope. Puis ils dégagent des faits qu'ils ont observés la symptomatologie des péritonites sous-hépatiques d'origine vésiculaire, indépendamment du tableau de la colique hépatique et de celui de la crise appendiculaire. Ils font voir que les troubles qui se rapportent à cette affection sont en général attribués à tort à une origine gastrique, intestinale ou utérine chez la femme. Pour faire cette démonstration, ils étudient dans une série de chapitres les relations de ces vestiges de péritonite, qu'on ne soupçonnait pas si fréquents aux autopsies, avec les dyspepsies, la pérityphlite, l'appendicite, les organes génitaux, l'entéroptose, la colite muco-membraneuse.

Il résulte de leurs recherches anatomiques et cliniques que l'on peut se rendre compte d'une manière rationnelle de tous ces phénomènes, qui paraissent si complexes de prime abord. Par suite, on arrive alors à un diagnostic assez précis pour en tirer des indications véritablement utiles, qui sont traitées dans le dernier chapitre.

Prophylaxie du paludisme, par le D[r] **Laveran**, membre de l'Institut et de l'Académie de médecine. — Petit in-8 (*Encyclopédie scientifique des Aide-mémoire*). Paris, 1904, *Masson et C[ie], éditeurs*. Broché. 2 fr. 50. Cartonné. 3 fr.

La question de la prophylaxie du paludisme est entrée depuis peu dans une phase nouvelle; empirique naguère, alors qu'on ignorait le mode de propagation de cette grave endémie, la prophylaxie doit devenir rationnelle. L'*Aide-mémoire* que vient de publier M. Laveran contribuera certainement à répandre les données scientifiques récemment acquises : c'est un exposé très clair et très concis de la question telle qu'elle se pose aujourd'hui.

Dans la première partie de l'ouvrage, l'auteur étudie le rôle des moustiques dans la propagation du paludisme; il montre que ce rôle n'est plus douteux aujourd'hui; un chapitre est consacré à l'étude des moustiques, étude aujourd'hui inséparable de celle du paludisme.

La deuxième partie est consacrée à la prophylaxie proprement dite sous les titres suivants : destruction des moustiques, mesures à prendre pour se protéger contre les piqûres des moustiques, prophylaxie médicamenteuse, influence des progrès économiques et hygiéniques en général sur l'endémie palustre.

En terminant M. Laveran montre l'utilité et définit le rôle des ligues contre le paludisme qui existent déjà en Corse et en Algérie.

La Médication phosphorée, *envisagée an point de vue des échanges nutritifs de l'organisme* (étude critique et expérimentale), par **MM. A. Gilbert,** professeur de thérapeutique à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital Broussais, et **S. Posternak,** docteur en médecine de la Faculté de Paris. N° 36 de l'*Œuvre médico-chirurgical.* — 1 brochure, gr. in-8. Paris, 1904. *Masson et Cie, éditeurs* . . . . 1 fr. 25

La Médication phosphorée joue dans la thérapeutique moderne un rôle capital. Les composés phosphoriques proposés sont innombrables. Le médecin consciencieux, placé devant cette pléthore de produits plus ou moins définis, se trouve quelque peu embarrassé. Les combinaisons organiques du phosphore possèdent-elles réellement des avantages sur les phosphates minéraux divers? et parmi les nombreuses combinaisons phospho-organiques, quelles sont les meilleures? C'est à ces questions, d'une importance pratique qu'on ne saurait trop exagérer que le professeur Gilbert, aidé du Dr Posternak, s'efforce de répondre dans la présente monographie.

Le travail débute par une étude précise, et à la portée de tout le monde, des échanges phosphorés de l'organisme. Les auteurs y consacrent sept chapitres environ. On y examine successivement les fonctions principales du phosphore alimentaire, l'état statique du phosphore dans l'organisme, l'origine de l'acide phosphorique éliminé par l'économie humaine, rôle du système nerveux dans les échanges phosphorés, etc., etc. MM. Gilbert et Posternak résolvent ensuite le problème du rôle des phosphates minéraux dans la ration alimentaire, et étudient pour finir, d'une manière très minutieuse, les valeurs nutritive et thérapeutique comparées des composés phospho-organiques, nucléines, lécithines, glycérophosphates; le professeur Gilbert, en publiant dans la collection Critzman les travaux consacrés à la médication phosphoréeet ses propres recherches, a rendu un service inappréciable au grand public médical.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XV

MÉMOIRES ORIGINAUX

HISTOIRE ET CRITIQUE

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

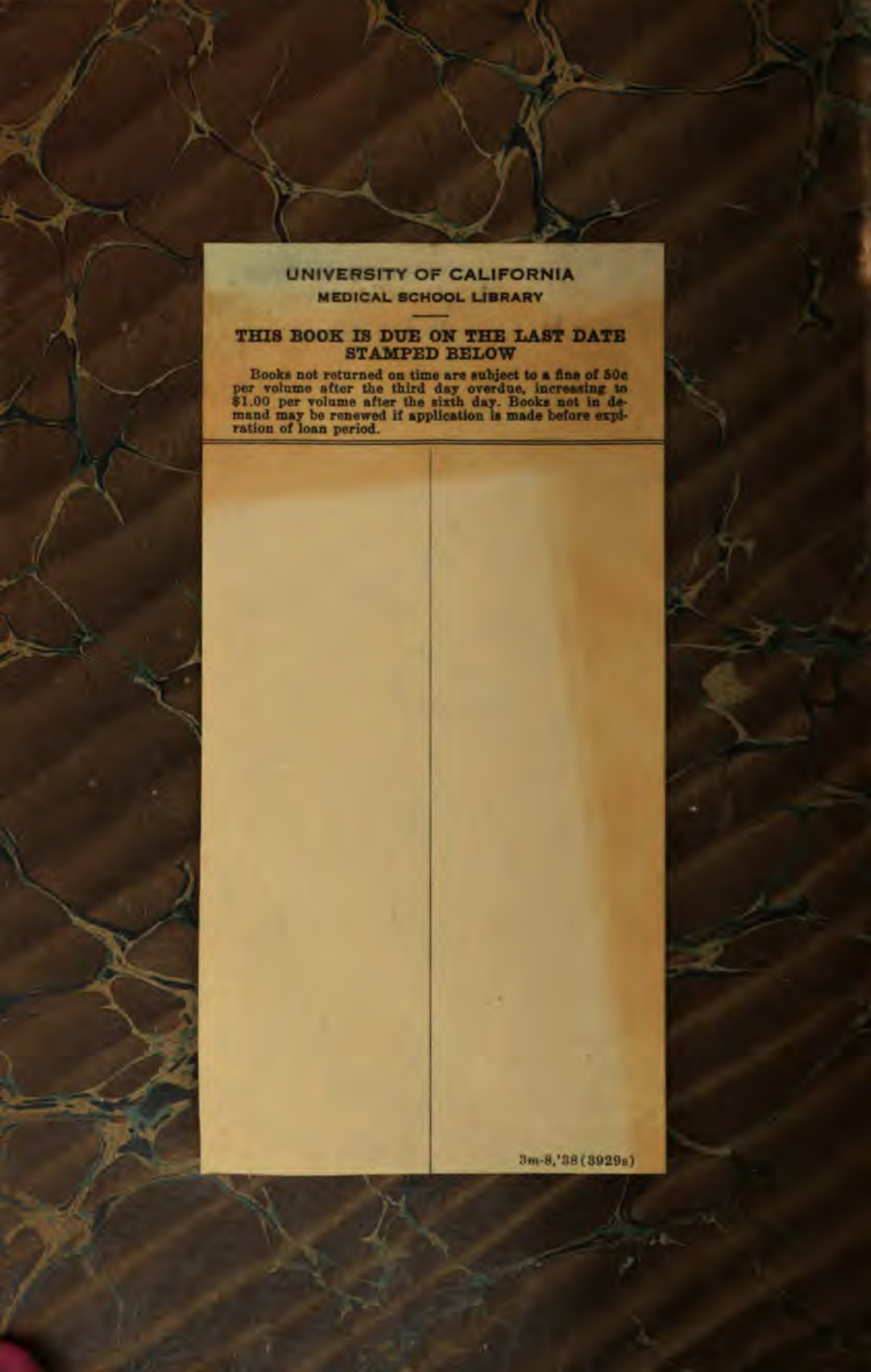
CONTENUES DANS LE TOME XV

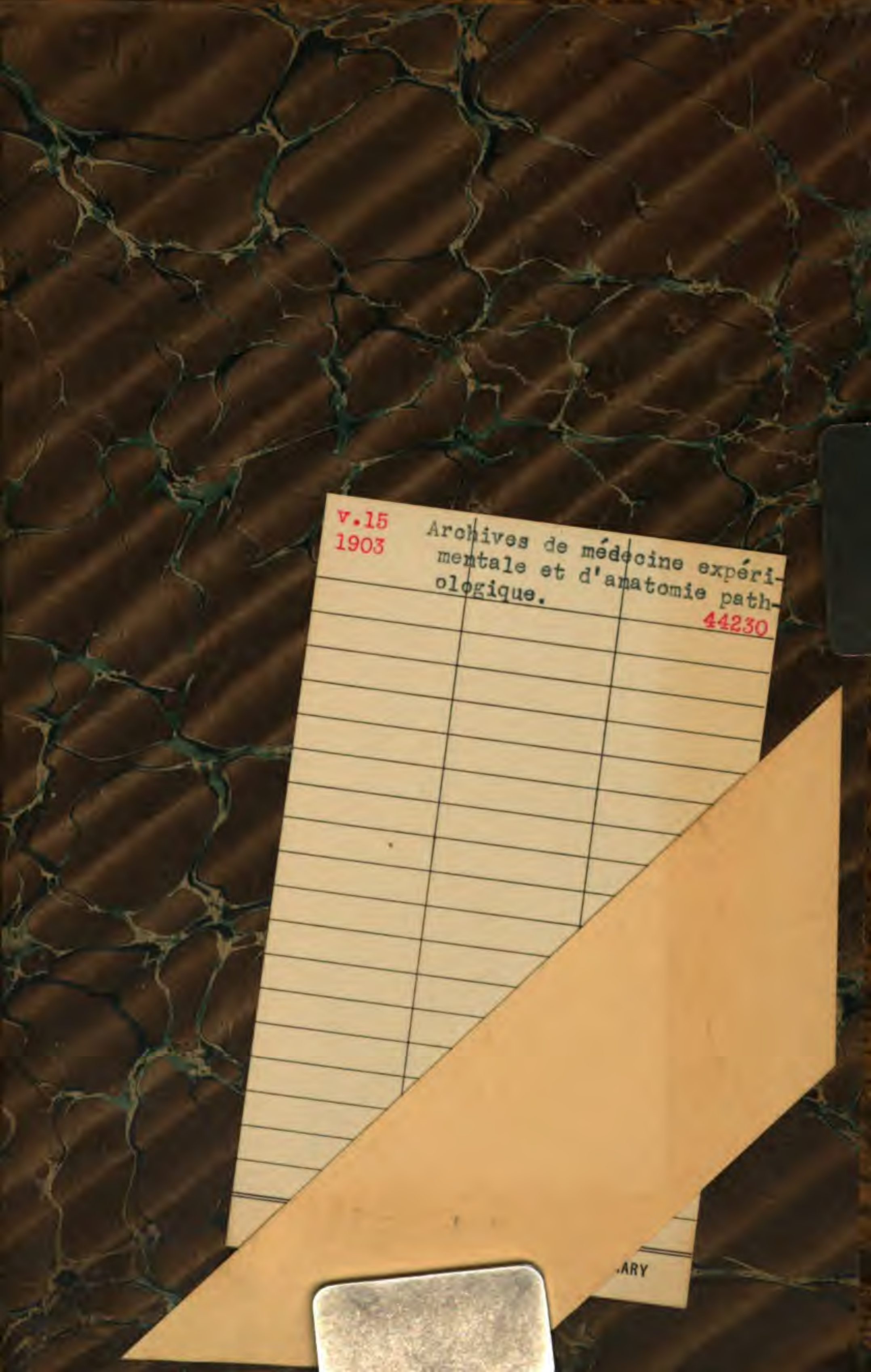
TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

CONTENUES DANS LE TOME XV

Le Gérant : PIERRE AUGER.

Paris. — Typ. PHILIPPE RENOUARD, 19, rue des Saints-Pères. — 43789.




v.15
1903
Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique.
44230
.ARY

